



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية عاوم الطبيعة و الحياة

Département : **Biologie Animale**

قسم : **بيولوجيا الحيوان**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : **Sciences de la Nature et de la Vie**

Filière : **Sciences Biologiques**

Spécialité : **Génétique**

Intitulé :

---

# **Etude bibliographique des micro délétions du chromosome Y dans les infertilités masculines.**

---

Présenté et soutenu par : Dib Adlene Mohamed

Le : 20 / 06 / 2023

Rebouh Afaf

**Jury d'évaluation :**

Président du jury : **REZGOUNE-CHELLAT Djalila (Prof- Université Constantine1).**

Rapporteur : **BECHKRI Sakina (MCA- Université Constantine1).**

Examineurs : **SEMMAM Ouarda (MCA- Université Constantine1).**

*Année universitaire*  
*2022-2023*

## *Remerciements*

Nous remercions avant tout le Bon Dieu qui nous a donné le courage et la volonté de réaliser ce travail.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements

**A notre Encadrant, Dr. BECHKRI Sakina**

Merci infiniment, pour vos précieux conseils, votre confiance, votre aide, vos encouragements, votre présence à nos côtés tout au long de cette période et votre souci de notre réussite et du perfectionnement de notre travail, Nous avons beaucoup appris de vous : patience, optimisme et détermination à atteindre notre objectif. Vous étiez une mère et une sœur pour nous avant d'être notre enseignante. Nous espérons que nous pourrions vous rendre une petite partie de l'aide que vous nous avez apportée.

**Aux membres de jury**

**Professeur CHELLAT-REZGOUNE Djalila**

Les mots ne peuvent exprimer notre gratitude à votre égard. Si nous sommes arrivés à ce stade, c'est grâce aux efforts que vous avez déployés à nos côtés tout au long de ces trois années. Merci pour l'attention que vous portez à notre égard et la sincérité de vos enseignements.

**Docteur SEMMAM Ouarda**

Depuis trois ans, vous êtes notre guide par vos conseils, merci pour toutes les secondes, minutes et heures que vous avez passées avec nous, et merci pour les informations utiles que vous nous avez fournies et les instructions qui ont été pour nous comme une bougie dans le noir. Nous vous remercions du fond du cœur.

# Dédicaces

Je dédie ce mémoire :

## **A ma très chère mère : Selloua Bourouaiah**

Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être le fils. En ce jour, j'espère avoir réalisé chère mère et douce créature un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donnée.

## **A mon cher père : Nacer edine**

Je tiens à te remercier car tu étais l'ami, le frère, le père et le premier soutien de mes rêves et il me suffit d'être fier que tu sois mon père.

## **Mes sœurs : Ines et Milina Nour**

Je tiens à remercier mes sœurs pour leur patience et leur aide, que Dieu vous protège pour moi

## **Mon frère : Karim**

Qui était avec moi dans les moments les plus difficiles et ma côte ferme qui ne s'incline pas.

**Mes Amis** : la source de mon sourire et de mon rire.

**Dib Adlen Mohamed**

# Dédicaces

Je dédie ce mémoire :

## **A ma très chère maman : Nekab Cherifa**

Ma mère est ma sécurité et mon réconfort et la source de mon bonheur, de mes rêves et de mes souhaits. J'espère que tu es fière de ce que tu as accompli. J'ai atteint cette performance grâce à toi, tes prières et tes encouragements. Tu as beaucoup sacrifié pour moi. J'étais ta plus grande préoccupation. Tous les mots ne te donneront pas ton mérite. Merci, maman.

## **Mes belles sœurs : Selsabil et Hiba**

J'ai finalement réalisé ce que cela signifiait d'avoir des sœurs vers qui je me tourne à tout moment. Merci pour tous les rires et sourires que vous avez provoqués. Merci pour votre soutien durant les moments de tristesse. Merci d'être là.

## **Mes frères : Abdou et Yacine**

Vous avez toujours été un soutien et une épaule qui ne se penche ni se plie. Merci.

## **Ma meilleur amie : Benmichi Takwa**

Merci pour tous les beaux moments, et merci pour tout le soutien et les situations dans lesquelles tu étais à mes côtés.

## **Mes chères Amies : Manar, Rania, Douaa et Chiraz**

Merci d'être mes amies, merci de me soutenir.

**Rebouh Afaf**

## Liste des abréviations

**AMPC** : adénosine monophosphate cycline.

**AR** : récepteur d'androgène.

**ART** : technique de reproduction assistée.

**AZF** : azoospermia factor.

**CAIS** : syndrome d'insensibilité complète aux androgènes.

**CBAVD** : régulateur de la conductance transmembranaire de la fibrose kystique.

**CF** : fibrose kystique.

**CFTR** : absence bilatérale congénitale du canal défèrent.

**CUAVD** : absence unilatérale congénitale des canaux défèrents.

**DAZ** : deleted in azoospermia.

**DAZL** : Deleted In Azoospermia-Like.

**DE** : dysfonction érectile

**DHT** : hormone dihydrotestostère.

**DSD** : trouble de la différenciation sexuelle.

**ECA** : enzyme de conversion de l'angiotensine.

**EDO** : obstruction du canal éjaculateur.

**ER alpha** : récepteur d'œstrogène alpha.

**ER bêta** : récepteur d'œstrogène bêta.

**FISH** : Hybridation In Situ en Fluorescence.

**FSH** : follicle-stimulating hormone.

**GnRH** : Gonadotropin Releasing Hormone.

**HMG** : groupe a haute mobilité.

**ICGA** : angiographie peropératoire au vert d'indocyanine.

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique.

**IST** : infection sexuellement transmissibles.

**KALIG** : Kallmann Syndrome interval Gene.

**LH** : hormone lutéinisante.

**MESA** : l'aspiration microchirurgicale de spermatozoïdes épидидymaires.

**MSY** : la région spécifique male du Y.

**MTHFR** : Méthylène Tétra Hydro Folate Reductase .

**m-TESE** : extraction testiculaire microscopique.

**OATS** : oligo-asthéo-tétratozoospermie.

**OAZ** : Azoospermie obstructive.

**OGE** : organes génitaux externes.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**PAR** : pseudoautosomal région.

**POLG** : gène de la polymérase gamma de l'ADN mitochondrial.

**PR-A** : protéine tronquée.

**PR-B** : protéine normale.

**ROS** : espèces réactives d'oxygènes.

**SNP** : polymorphisms nucleotidiques simples.

**SRY** : sex determining region of the chromosome Y.

**TDF** : Testis Determining Factor.

**TESE** : extraction de sperme testiculaire.

**TMS** : test de migration ou de survie des spermatozoïdes.

**TRUS** : échographie transrectale.

**TURED** : la résection transurétrale.

**USP9Y** : Ubiquitin-specific Peptidase 9 Y-linked.

## Liste des figures

FIGURE 1: STRUCTURE DE TESTICULE (BLANC ET AL., 2002). .....	4
FIGURE 2: LES EVENEMENTS CELLULAIRES AU COURS DES DIFFERENTES PHASES .....	8
FIGURE 3: SCHEMA DE LA SPERMIOGENESE. (LAKHDARI, 2013). .....	10
FIGURE 4: CONTROLE HORMONAL DE LA SPERMATOGENESE (LAKHDARI, 2013). .....	11
FIGURE 5: LES MODES D'ACTION DE FSH ET LA TESTOSTERONE (T) SUR LA SPERMATOGENESE (RUWANPURA, 2010).....	12
FIGURE 6: PRODUCTION DE L'ACTIVINE ET DE L'INHIBINE ET DE LEURS RECEPTEURS (ACVR2A ET ACVR2B) AU COURS DU CYCLE DE L'EPITHELIUM SEMINIFERE DU RAT (HEDGER, 2012). .....	13
FIGURE 7: AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE CHEZ L'HOMME (SEGURA ET AL., 2019). .....	20
FIGURE 8: VARICOCELE TESTICULAIRE (AGRAWAL ET AL., 2007).....	23
FIGURE 9: HYDROCELE (ESTHER ET AL., 2018).....	24
FIGURE 10: ANOMALIES DE LA MORPHOLOGIE DES SPERMATOZOÏDES (KARA, 2010).....	30
FIGURE 11: CARYOTYPE DU SYNDROME DU KLINEFELTER : 47, XXY (ANONYME 05, 2020). ...	34
FIGURE 12: CARYOTYPE DU SYNDROME DU MALE : 47, XYY (ANONYME 07, 2020).....	<b>ERROR!</b>

**BOOKMARK NOT DEFINED.**

## Sommaire

Titre	Page
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>PREMIER CHAPITRE : GENERALITES</b>	
I. SYSTEME DE REPRODUCTEUR MASCULIN.....	3
I.1. Les organes génitaux externes .....	3
I.1.1. Le pénis .....	3
I.1.2. Le scrotum.....	3
I.2. Les organes génitaux internes et les voies spermatiques.....	3
I.2.1. Les testicules .....	3
I.2.2. Les voies spermatiques .....	4
II. EMBRYOLOGIE DU SYSTEME REPRODUCTEUR MALE .....	6
III. SPERMATOGENESE .....	7
III.1. La phase proliférative.....	8
III.2. La phase méiotique .....	8
III.3. La spermiogénèse .....	9
III.4. Régulation de la spermatogénèse.....	10
III.4.1. Régulation hormonale .....	10
III.4.2. Régulation paracrine.....	12
<b>DEUXIEME CHAPITRE : INFERTILITE MASCULINE</b>	
I. DEFINITION DE L'INFERTILITE .....	15
II. EPIDEMIOLOGIE .....	15
III. TYPES D'INFERTILITES .....	15
III.1. Infertilité primaire ou secondaire.....	15
III.1.1. L'infertilité primaire .....	15
III.1.2. L'infertilité secondaire .....	15
IV. ANOMALIES DE STRUCTURE.....	15
IV.1. Sites de l'anomalie.....	15
IV.2. Catégories.....	16
IV.2.1. Obstructive et non obstructive .....	16
IV.3. Anomalie du sperme .....	16
IV.3.1. Les anomalies de la quantité du volume spermatique.....	16
IV.3.2. Les anomalies du nombre de spermatozoïdes .....	17
IV.3.3. Les anomalies de la qualité du sperme .....	18
V. CAUSES DE L'INFERTILITE MASCULINE .....	19
V.1. Causes endocriniennes .....	19
V.2. Causes testiculaires .....	20
V.3. Causes post –testiculaires.....	20
VI. FACTEURS DE RISQUE DE L'INFERTILITE MASCULINE .....	21
VI.1. Age.....	21
VI.2. Facteurs environnementaux.....	21
VI.2.1. Chaleur .....	21

VI.2.2. Tabagisme.....	21
VI.2.3. Alcool.....	22
VI.3. Facteurs urogénitaux.....	22
VI.3.1. Varicocèles .....	22
VI.3.2. Hydrocèle .....	23
VI.3.3. Radiations .....	24
VI.3.4. Traumatismes.....	24
VI.3.5. Infection.....	25
VI.4. Autres facteurs.....	25
VI.4.1. Diabète.....	25
VI.4.2. Facteurs médicaux.....	25
VI.4.3. Vie sexuelle .....	26
VI.4.4. Hernie inguinale et ectopie testiculaire .....	26
VI.4.5. Cryptorchidie .....	26
VI.4.6. Profession .....	26

### TROISIEME CHAPITRE : METHODES DE DIAGNOSTIC

I. BILAN CLINIQUE D'UN HOMME INFERTILE .....	29
I.1. Interrogatoire.....	29
I.2. Examen clinique.....	29
I.3. Analyse du sperme .....	30
I.4. Tests endocriniens .....	30
I.5. L'imagerie.....	31
I.6. Autres examen.....	31

### QUATRIEME CHAPITRE : GENETIQUE DE L'INFERTILITE MASCULINE

I. CAUSES CHROMOSOMIQUES .....	33
I.1. Anomalies de nombre.....	33
I.1.1. Syndrome de Klinefelter (47, XXY).....	33
I.1.2. Syndrome du mâle XX.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
I.1.3. Mosaïque 45, X0/46, XY .....	34
II. ANOMALIES DE STRUCTURE .....	36
II.1. Les microdélétions du chromosome Y.....	36
II.1.1. Le chromosome Y .....	36
II.1.2. Structure.....	36
II.1.3. Types et catégories du gène .....	37
II.1.4. Gène SRY .....	37
II.1.5. Gènes candidats des régions AZF .....	38
II.2. Translocation	
III. MUTATIONS GENETIQUES .....	39
III.1. Le gène CFTR .....	39
III.2. Le gène KALIG_1 .....	41
III.3. Le gène du récepteur aux androgènes (AR mutation).....	41
III.4. Le gène du récepteur de la progestérone et d'œstrogènes.....	42

IV. POLYMORPHISMES .....	42
IV.1. Le gène MTHFR.....	42
IV.1.1. Polymorphisme MTHFR .....	42
IV.1.2. Polymorphisme MTHFR C677T .....	43
IV.1.3 Épidémiologie du polymorphisme MTHFR C677T .....	44
IV.2. Le gène POLG.....	44
IV.3. DAZL.....	45
IV.4. FSHR.....	45
IV.5. Récepteur d'œstrogènes alpha.....	45
V. L'ÉPIGÉNÉTIQUE .....	46
V.1. ROS et les dommages d'ADN.....	46
<b>CINQUIÈME CHAPITRE : TRAITEMENT</b>	
I. LES MÉDICAMENTS .....	47
I.1. Les antibiotiques.....	47
I.2. Antiphlogistiques.....	47
I.3. Captopril .....	47
I.5. Corticostéroïdes.....	48
I.6. Pentoxifylline .....	48
I.7. Zinc.....	48
I.8. Sympathomimétiques et anticholinergiques .....	49
I.9. Tocophérol (Vitamine E).....	49
I.10. Préparations d'hormones .....	50
I.11. Prostaglandines.....	51
II. CHIRURGIE.....	52
II.1. Procédures pour optimiser la spermatogenèse.....	52
II.1.1. Varicocelectomie .....	52
II.2. PROCÉDURES POUR OPTIMISER LE SPERME DANS L'ÉJACULAT .....	53
II.2.1. Traitement de l'obstruction du canal éjaculateur.....	53
II.2.2. Reconstruction.....	55
II.3. Récupération du sperme .....	57
II.3.1. Aspiration épидидymaire du sperme.....	57
II.3.2. Extraction de sperme testiculaire .....	58
III. LES TRAITEMENTS DES TROUBLES DE LA FERTILITÉ MASCULINE .....	59
III.1. Lorsque les spermatozoïdes sont bloqués dans les testicules.....	59
III.2. Lorsque les spermatozoïdes ont du mal à atteindre l'ovocyte .....	59
IV. LA CHIRURGIE DE L'INFERTILITÉ MASCULINE .....	60
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>62</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>64</b>
RÉSUMÉ .....	71
SUMMARY .....	72
المخلص .....	73

# **Introduction**

## **Introduction**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'infertilité est définie comme étant l'absence de grossesse après au moins 12 mois de rapports sexuels réguliers et non protégés (OMS, 2004)

L'azoospermie et l'oligospermie sévère ( $<5 \times 10^6$  spermatozoïdes/ ml) sont des déficits quantitatifs suspects de la présence d'un problème génétique sous-jacent occasionnant une anomalie dans le bon déroulement du processus biologique complexe qu'est la spermatogénèse ( Bashin et al., 1994). Jusqu'à présent, ils n'étaient pas explorés sur le plan génétique dans la mesure où le phénotype de ces patients était normal en dehors du trouble de la spermatogénèse à l'origine de l'infertilité.

Actuellement, l'intérêt pour les causes génétiques est manifeste ( Lilford , 1994). Le syndrome de Klinefelter (47, XXY) est un grand pourvoyeur d'infertilité masculine (azoospermie non-obstructive) par aberration chromosomique numérique ( Seshagiri , 2001). Les anomalies de structure des chromosomes contribuent également à la production de patients porteurs d'azoospermie non-obstructive. Sur la population masculine infertile, 5,8% ont une anomalie chromosomique explicative : 4,2% concerne les gonosomes et 1,5% les autosomes (Johnson , 1998).

Sur le plan moléculaire, un nombre considérable de gènes essentiels à la fonction reproductive de l'homme et de la spermatogénèse en particulier ont été identifiés. Les troubles de la spermatogénèse qui en découlent (azoospermie non-obstructive, oligospermie sévère confinant à l'azoospermie) sont contournés par l'I.C.S.I. (IntraCytoplasmic Sperm Injection) qui permet, à partir de spermatozoïdes

testiculaires prélevés chirurgicalement (T.E.S.E. : Testicular Sperm Extraction), d'obtenir de bons résultats en terme d'implantation et de grossesse biologique (Faddy et al., 2001).

Le présent mémoire avait comme objectif d'étudier des microdélétions du chromosome du locus AZF du chromosome Y par la PCR multiplexe dans le cadre de l'investigation de l'infertilité masculine. La partie pratique, initialement entamée au Centre de Recherche en Biotechnologie (CRBt) Constantine n'a finalement pas pu avoir lieu, chose pour laquelle nous avons opté, le 6 juin 2023, pour un mémoire théorique.

Le présent travail est structuré comme suit :

- Une introduction.
- Une revue de la littérature mettant en relief les différentes notions clés du thème.
- Une conclusion.

# **Premier chapitre**

## Généralités

## **I. Système de reproducteur masculin**

### **I.1. Les organes génitaux externes**

#### **I.1.1. Le pénis**

Organe de copulation, il comprend 3 parties qui sont : la racine, le corps, et le gland. Il est constitué de deux corps caverneux et d'un corps spongieux qui participent à l'érection, il permet aussi l'évacuation non seulement du sperme mais aussi de l'urine. La vascularisation artérielle est assurée par l'artère honteuse interne qui est une branche de l'artère hypogastrique ; le drainage veineux est relativement complexe et se fait grâce à 3 systèmes :

- Le système veineux superficiel qui correspond au territoire de l'artère dorsale de la verge;
- Le système veineux profond qui intéresse seulement le drainage du sang des corps caverneux ;
- Le système vasculaire postérieur est assuré par les veines caverneuses (Anonyme 01, 2012).

#### **I.1.2. Le scrotum**

Communément appelé bourse, il s'agit d'un sac à l'intérieur duquel sont logés les gonades mâles. Il joue un rôle protecteur des testicules et un rôle de maintien de la température ambiante au niveau testiculaire en saison froide, il se rétracte et en saison chaude il se dilate (Cabrol *et al.* 1979).

### **I.2. Les organes génitaux internes et les voies spermatiques**

#### **I.2.1. Les testicules**

Situés dans les bourses, les testicules au nombre de deux sont des organes producteurs de spermatozoïdes. Ils sont aussi des glandes à sécrétion interne. Chaque testicule a la forme d'un petit œuf aplati transversalement et dont le grand axe est oblique de haut en bas et d'avant en arrière. Le testicule pèse 20g, mesure 4cm de long, 2,5cm d'épaisseur et 3cm de hauteur. La consistance est très ferme, on la compare à celle du globe oculaire. Les testicules sont placés au-dessous de la verge dans les bourses. Le testicule gauche descend généralement plus bas que le testicule droit. Une coupe verticale du testicule menée suivant le grand axe montre que l'organe est entouré d'une membrane fibreuse appelée « albuginée ». Cette membrane est résistante, inextensible et donne au testicule sa coloration blanc-nacrée. On décrit aux testicules :

- Deux faces : une externe et une interne

- Deux bords : l'un postéro supérieur et l'autre postéro-inferieur. Le testicule entre en rapport immédiat avec la séreuse vaginale, l'épididyme, le déférent et les divers vaisseaux et nerfs (Hamamah *et al.* 1990).

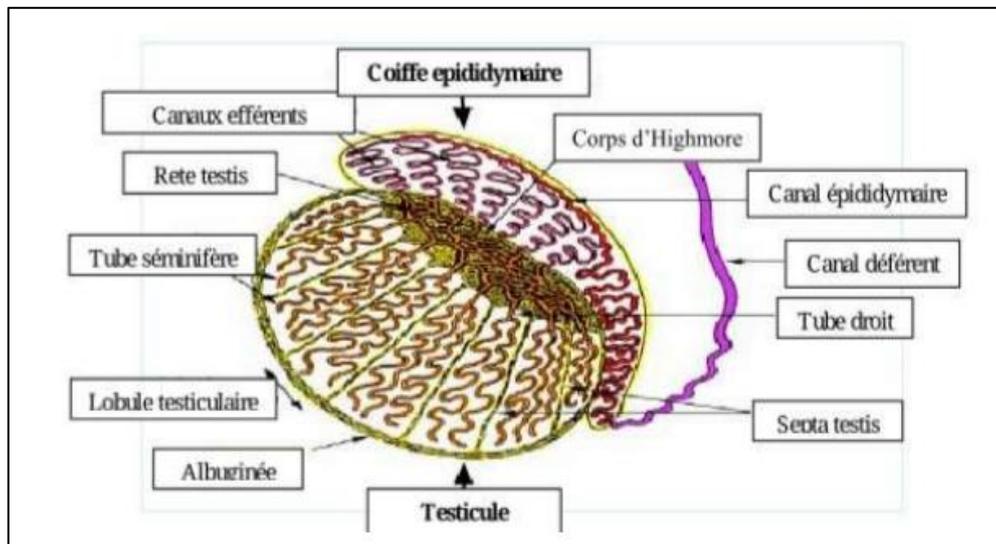


Figure 1: Structure de testicule (Blanc *et al.*, 2002).

### I.2.2. Les voies spermatiques

Les spermatozoïdes élaborés dans les tubes séminifères vont être évacués grâce à un système de canaux constituant les voies excrétrices du sperme. A ces conduits sont annexées des glandes dont les produits de sécrétion participent à la constitution du sperme. On donne le nom du tractus génital male à l'ensemble des voies excrétrices et des glandes annexes (Delemer *et al.* 2002)

#### a/ Les voies spermatiques intra testiculaires

Ce sont les tubes séminifères contournés, les tubes séminifères droits et le rete testis.

- **Les tubes séminifères contournés** : Chaque lobule contient environ 40 tubes séminifères contournés qui atteignent dans le testicule mature un diamètre de 140 à 300  $\mu\text{m}$  et à l'état déroulé une longueur de 30 à 60mm. C'est dans ces tubes que se forment les spermatozoïdes qui sont ensuite transportés dans les tubes séminifères droits.

- **Les tubes séminifères droits** : conduits de 1mm de long, sur le plan histologique le tube droit est tapissé d'un épithélium simple cubique ou aplati.

- **Le rete testis** : ou réseau de HALLER constitue d'avantage des lacunes que des canaux creusés dans le corps d'highmore ; sur le plan histologique, il est recouvert d'un épithélium cubique simple. Les tubes droits et le rete testis apparaissent comme des voies excrétrices du sperme, les spermatozoïdes observés à ces niveaux ne sont pas doués de mouvements propres. D'un point de vue médical, il peut exister de façon congénitale ou se produire de

façon secondaire, une oblitération de ces voies étroites ; il s'ensuit une azoospermie excrétrice qui peut être localisée seulement à un territoire du testicule (Terriou *et al.* 2000).

**b/ Les voies spermatiques extra testiculaires**

- **Les cônes ou canalicules efférents** : Par l'intermédiaire du rete testis les spermatozoïdes pénètrent dans 12 à 20 canalicules efférents qui représentent la majeure partie de la tête de l'épididyme. Chaque canalicule efférent a une longueur d'environ 20cm mais il se tortille en un petit peloton conique de 2cm dont le sommet commence à la pointe du rete testis et dont la base s'abouche dans le canal épидидymaire. Histologiquement, ils sont tapissés par un épithélium reposant sur une membrane basale.

- **Le canal épидидymaire** : long de 4 à 6m, sa lumière augmente de 150 µm à 400 µm, il commence au premier cône efférent et reçoit successivement tous les autres cônes (globus major) de l'épididyme puis le canal épидидymaire se pelotonne en une épaisse masse correspondant au corps de l'épididyme. Au-delà, il reste flexueux et se termine par le canal déférent. Sur le plan microscopique, il comprend un épithélium régulier fait de cellules à stéréocils et de cellules basales qui reposent sur une membrane basale. Le canal épидидymaire n'est pas seulement une voie excrétrice du sperme ; les sécrétions de ces cellules ont un triple rôle :

- Elles assurent le maintien de la vitalité des spermatozoïdes dans les voies excrétrices ;
- Elles confèrent la mobilité propre aux spermatozoïdes quand ils atteignent ce segment des voies excrétrices ;
- Elles rendent des spermatozoïdes inaptes à la fécondation par le phénomène dit de « décapacitation ». La musculature propre de ce canal est le siège de contractions péristaltiques contribuant à la progression des spermatozoïdes (Delemare, 2002 ; Terriou, 2000).

- **Le canal déférent** : fait directement suite au canal épидидymaire, c'est un élément du cordon spermatique et il mesure environ 40cm de long pour un diamètre de 2mm ; partant de la queue de l'épididyme, il traverse le canal inguinal et la fosse iliaque, puis il se recourbe vers le bas fond vésical où il se continue par le canal éjaculateur, il présente une dilatation allongée ; l'ampoule du canal déférent ou ampoule différentielle située au dessus du point d'abouchement des vésicules séminales dans le déférent.

Le canal déférent n'est pas une simple voie excrétrice du sperme ; la présence de cellules de type glandulaire le rapproche du canal épидидymaire ; il est parcouru d'ondes péristaltiques qui assurent la progression des sécrétions testiculoépидидymaires.

Quant à l'ampoule du canal déférent, elle apparaît comme un réservoir à l'intérieur duquel s'accumule le sperme dans l'intervalle des éjaculations.

- **Le canal éjaculateur** : formé par l'union de la vésicule séminale et du conduit déférent correspondant, il est situé dans la quasi-totalité de l'épaisseur de la prostate et s'abouche dans l'urètre au niveau d'une zone bombée : le colliculus séminal (ou veru montanum) qui est long de 2 cm sur 1 mm de diamètre, son calibre diminue progressivement de son origine à sa terminaison ; le canal éjaculateur est un simple conduit vecteur (Delemare, 2002 ; Terriou, 2000).

## **II. Embryologie du système reproducteur mâle**

La différenciation anatomique du testicule commence dès la 7<sup>e</sup> semaine de la vie intra utérine, et exige de ce fait la présence d'un gonosome Y qui a un effet « testiculodéterminant » Le testicule dérive de trois tissus embryonnaires :

- L'épithélium cœlomique qui donne les cellules de Sertoli ;
- Les cellules interstitielles (cellules de Leydig) se développent aux dépens du mésenchyme intra embryonnaire ; elles sont particulièrement abondantes entre le 4<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> mois.
- Les cellules germinales primordiales (ou gonocytes primordiaux) apparaissent à un stade précoce du développement et sont situées primitivement dans la paroi de la vésicule vitelline au voisinage de l'allantoïde. Elles migrent de façon active le long du mésentère dorsal de l'intestin postérieur en direction de l'ébauche gonadique ; à la 6<sup>e</sup> semaine elles pénètrent dans les crêtes génitales où elles stimulent l'histogénèse testiculaire avant de donner les spermatogonies souches de la lignée germinale mâle.

Le testicule fœtal secrète une substance non stéroïde, (l'inducteur) qui stimule la différenciation et la croissance du canal de Wolff (canal mesonephrotique) et inhibe le développement du canal de Muller (canal para mesonephrotique). Du fait de cette propriété inhibitrice l'inducteur a été aussi appelé « suppressor ». De plus ; le testicule secrète des androgènes qui stimulent la fermeture de l'urètre pénien, le raphé des bourrelets scrotaux ainsi que le développement de la prostate et des vésicules séminales.

La différenciation des organes génitaux externes est déterminée par la présence des androgènes. Le sinus uro-génital définitif ou l'ébauche des organes externes se constitue autour de la membrane cloacale. A la fin de la 3<sup>ème</sup> semaine intra embryonnaire, le mésenchyme forme avec la membrane cloacale les bourrelets cloacaux qui s'unissent en avant du tubercule génital. Au 2<sup>ème</sup> mois, le cloisonnement du cloaque divise la

membrane cloacale en membrane anale (en arrière) et en membrane uro-génitale (en avant).

Les bourrelets cloacaux deviennent les bourrelets génitaux. Les organes génitaux externes masculins indifférenciés comportent :

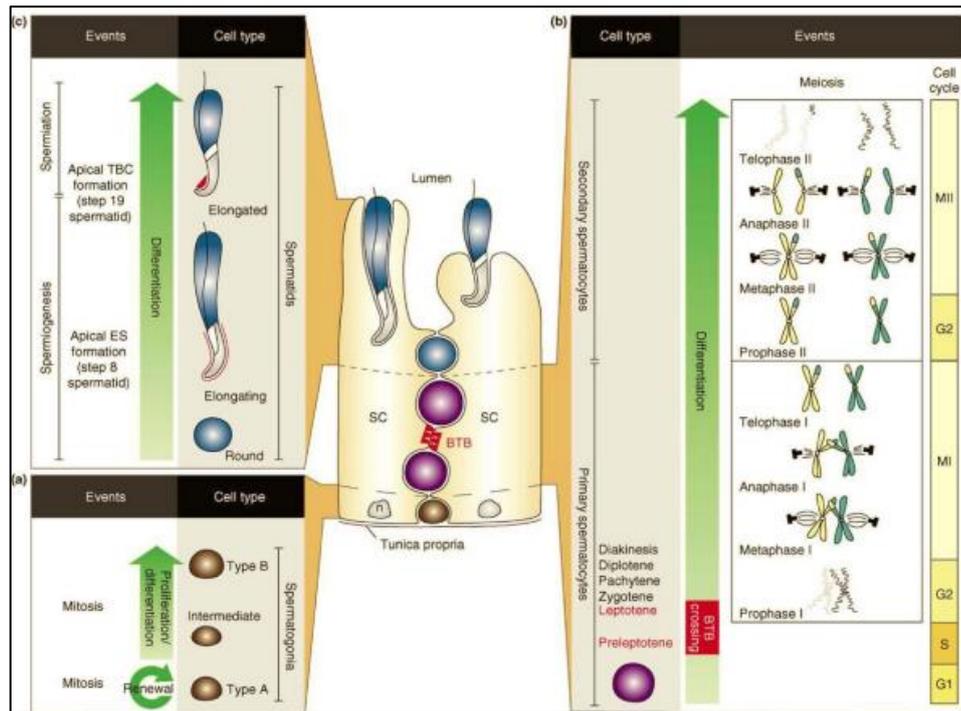
- Un tubercule génital qui donnera le gland de la verge ;
- Les replis génitaux donneront le corps de la verge ou pénis ;
- Les bourrelets génitaux vont se souder et donneront les bourses.

Enfin sous l'action de l'hormone dihydrotestostérone (DHT) :

- Le tubercule génital s'allonge pour former le pénis ;
- Les replis génitaux se fusionnent sur la ligne médiane (raphé médian) en formant l'urètre membraneux et pénien ;
- Les bourrelets se soudent également sur la ligne médiane et donnent le scrotum ;
- Le gland qui se terminera par un prépuce (Langman, 1984)

### **III. Spermatogénèse**

La spermatogénèse est le processus par lequel les cellules germinales se différencient afin de donner les spermatozoïdes. Ainsi, des cellules germinales diploïdes ( $2n$ ), les spermatogonies souches, génèrent des gamètes masculins haploïdes ( $n$ ), les spermatozoïdes. Ce processus de maturation des cellules germinales a lieu dans le tube séminifère. La spermatogénèse a une durée fixe pour chacune des espèces mais variable d'une espèce à l'autre (74 jours dans l'espèce humaine, 35 jours chez la souris). D'un point de vue fonctionnel, la spermatogénèse peut être scindée en trois phases impliquant des types de cellules germinales différents (Bellve *et al.*, 1977).



**Figure 2:** Les évènements cellulaires au cours des différentes phases de la spermatogénèse (lie, 2009).

### III.1. La phase proliférative

C'est la première phase de la spermatogénèse reposant sur la mitose des cellules germinales souches : les spermatogonies. La division mitotique des spermatogonies de type A a lieu de manière continue et permet le maintien et le renouvellement de l'épithélium séminifère (Holstein, 2003). Au départ, une spermatogonie indifférenciée et isolée de type As (single) appartenant au stock de cellules germinales souches se divise de manière asymétrique en 2 cellules filles: une spermatogonie de type As qui permet le maintien du pool de spermatogonies souches et une spermatogonie de type appariée Apr (paired). Ces dernières subissent plusieurs cycles de divisions mitotiques successifs en passant par différents stades de spermatogonies A ( $Apr \rightarrow Aa1 \rightarrow A1 \rightarrow A2 \rightarrow A3 \rightarrow A4$ ) et aboutit aux spermatogonies In, intermédiaires, qui se divisent en spermatogonies de type B. Une mitose finale des spermatogonies de type B permet de donner naissance aux spermatoocytes primaires (spermatoocytes I) dits préleptotènes (Lakhdari, 2013).

### III.2. La phase méiotique

La méiose est ainsi constituée d'une succession de deux divisions cellulaires consécutives. La première division méiotique (méiose I) ou division réductionnelle comporte une prophase I longue (5 stades : leptotène, zygotène, pachytène, diplotène et diacinèse), la métaphase I, l'anaphase I et la télophase I. Au cours de la prophase I a lieu le brassage génétique (par crossing-over) qui assure la diversité génétique des gamètes. De cette

manière, les spermatocytes I ( $2n$  chromosomes, 2 chromatides) donnent des spermatocytes II ( $n$  chromosomes, 2 chromatides). Ces spermatocytes II subissent la seconde division méiotique (méiose II) ou division équationnelle où les chromatides sœurs se répartissent entre les deux cellules filles pour donner les spermatides rondes ( $n$  chromosomes, 1 chromatide) (Lakhdari, 2013).

### **III.3. La spermiogenèse**

Au cours de cette phase les spermatides rondes immatures se différencient en spermatozoïdes (figure 3). Lors de leur différenciation en spermatozoïde, les spermatides subissent plusieurs modifications et changements morphologiques. Tout d'abord, leur noyau se condense et se place en position sous-membranaire. On assiste également au remplacement des histones par des protéines nucléaires plus basiques, les protamines. L'acrosome se forme par le rassemblement des vésicules de l'appareil de Golgi, il contiendra notamment les enzymes protéolytiques nécessaires lors de la fécondation. Au niveau de la partie proximale, les mitochondries s'assemblent en spirale au niveau de la pièce intermédiaire. Le flagelle se développe à partir du centriole distal. Des microtubules se développent en arrière de l'acrosome et les corps résiduels (fragments de cytoplasme non utilisés) seront éliminés par la cellule puis phagocytés par les cellules sertoliennes (Lakhdari, 2013)

Au cours de la spermiogenèse, la tête des spermatides fait face au compartiment basal des tubes séminifères et la dernière étape consiste en la translocation des spermatozoïdes de la partie adluminale du tube séminifère vers la lumière du tube. Cette phase de libération des spermatozoïdes matures, où ils se détachent de la cellule de Sertoli dans la lumière du tube séminifère, est appelée spermiation (Lakhdari, 2013).

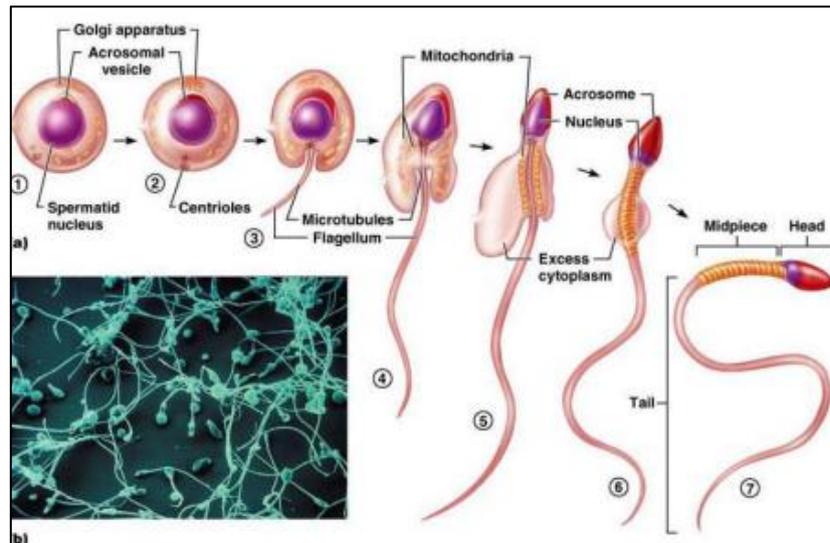


Figure 3: Schéma de la spermiogenèse. (Lakhdari, 2013).

### III.4. Régulation de la spermatogenèse

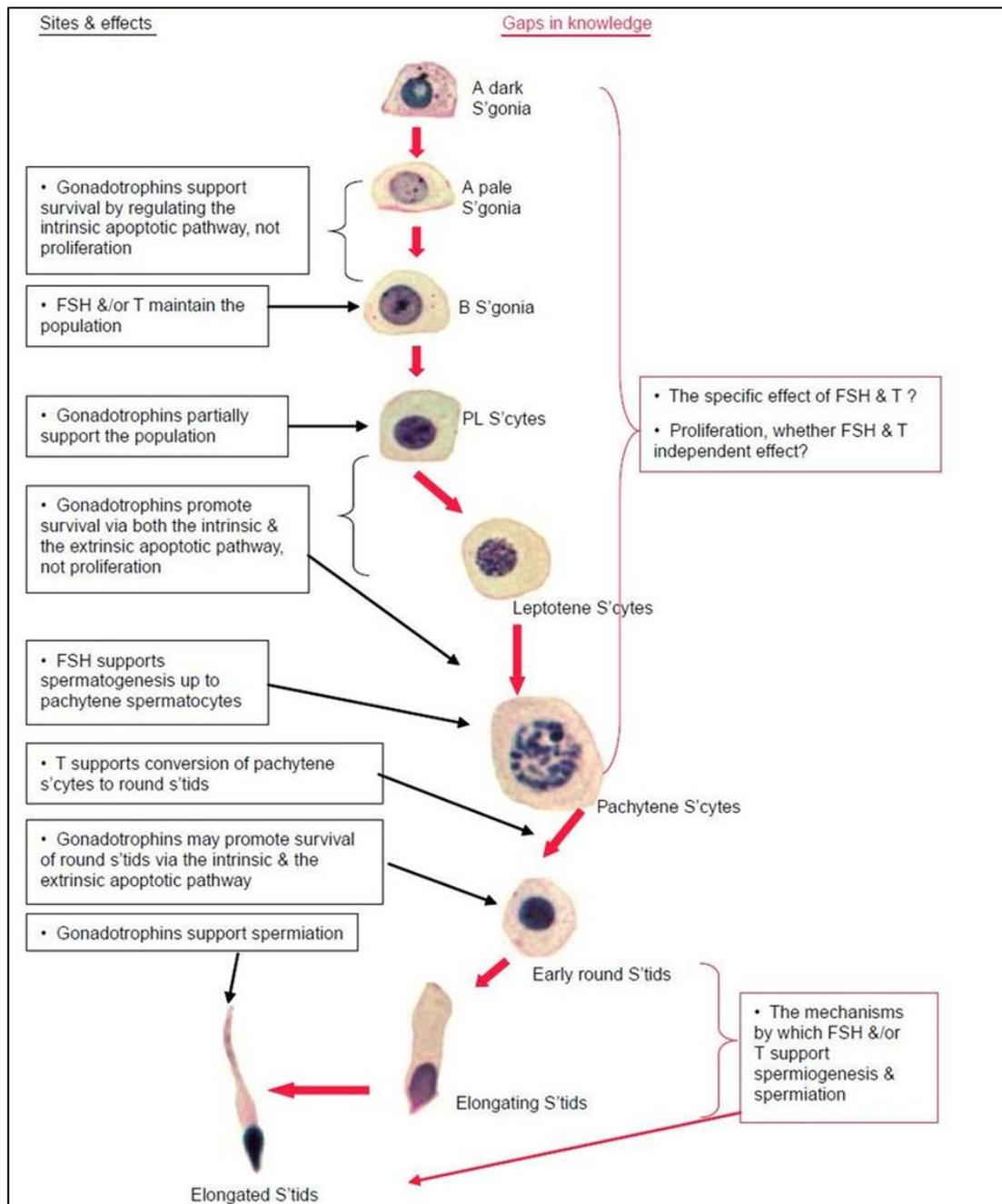
La spermatogenèse normale résulte d'un équilibre entre les processus de prolifération, de différenciation et d'apoptose des cellules germinales (Roser, 2008).

#### III.4.1. Régulation hormonale

L'axe hypothalamo-hypophysaire est l'interrupteur général de fonctionnement testiculaire. Le décapeptide GnRH est produit au niveau hypothalamique, il se fixe sur les récepteurs membranaires spécifiques des cellules gonadotropes pour stimuler leur production (Roser, 2008).

Au niveau hypophysaire, les hormones produites sont l'hormone lutéinisante (LH) qui régule l'activité des cellules de Leydig et stimule la synthèse des androgènes, l'hormone folliculostimulante (FSH) qui régule les fonctions setoliennes. La FSH en association avec la testostérone testiculaire agit sur les cellules de Sertoli pour assurer l'initiation et le maintien de la spermatogenèse (Lakhdari, 2013).





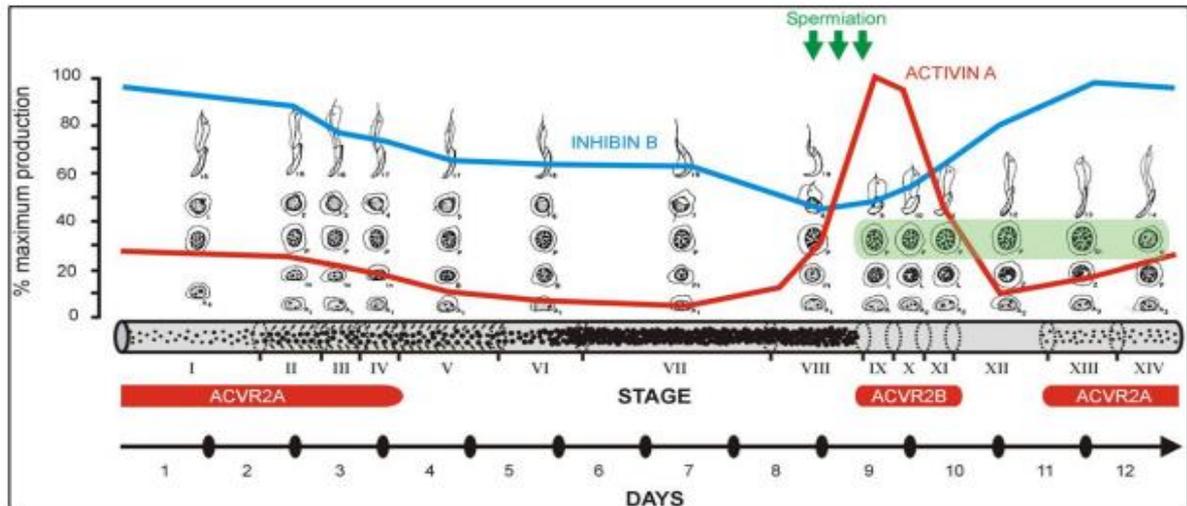
**Figure 5:** Les modes d'action de FSH et la testostérone (T) sur la spermatogénèse (Ruwanpura, 2010).

### III.4.2. Régulation paracrine

Elle est due à des substances (protéines, peptides...), sécrétées par une cellule ou un groupe de cellules, qui agissent sur des cellules voisines à l'intérieur du testicule. Ces substances sont responsables d'interactions réciproques entre les cellules de Leydig, les cellules de Sertoli et cellules germinales (Roser, 2008).

La cellule de Sertoli synthétise un grand nombre de substances, notamment:

- Les inhibines et activines : Dans le contexte de la régulation paracrine du testicule, elles ont un rôle opposé: l'inhibine est sécrétée lorsque la production de spermatozoïdes est élevée. Cette protéine inhibe la synthèse d'ADN et les mitoses des spermatogonies (Roser, 2008).



**Figure 6:** Production de l'activine et de l'inhibine et de leurs récepteurs (ACVR2A et ACVR2B) au cours du cycle de l'épithélium séminifère du rat (Hedger, 2012).

- L'IGF I joue un rôle important dans la régulation des fonctions endocrine et exocrine du testicule. La part respective de l'IGF I circulant et de l'IGF I produit *in situ* par les cellules de Leydig et Sertoli sous influence de LH et FSH, est difficile à préciser. L'IGF I a une action mitogène sur les cellules somatiques et germinales. Il augmente le nombre de récepteurs à LH et la capacité stéroïdogénique de la cellule de Leydig. Il stimule, dans la cellule de Sertoli, la production de lactate et de l'activateur du plasminogène, facteurs importants d'interaction avec les cellules germinales (Syed *et al.*, 1993).

- Le TGF $\beta$  est produit et agit sur les cellules somatiques en inhibant leurs fonctions différenciées en réponse aux gonadotrophines. Il diminue l'activité de plusieurs enzymes de la stéroïdogénèse et la production de testostérone de la cellule de Leydig ; il inhibe la production de lactate de la cellule de Sertoli. Il a des effets opposés à l'IGF (Syed *et al.*, 1993).

- L'EGF et TGF $\alpha$  sont deux peptides proches agissant via le même récepteur et pourraient être des modulateurs de la spermiogénèse et des fonctions leydigiennes et sertoliennes (Syed *et al.*, 1993).

- Les IL 1 et 6 sont sécrétées principalement par les cellules de Sertoli où elles interviendraient comme régulateurs essentiels des stades précoces de la spermatogénèse (Sayed *et al.* 1993).

# **Deuxième chapitre :**

## Infertilité masculine

## **I. Définition de l'infertilité**

L'infertilité est une maladie, définie par l'impossibilité d'obtenir une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels non protégés, appropriés et chronométrés ou l'insémination thérapeutique avec donneur. Une évaluation et un traitement plus précoces peuvent être justifiés sur la base des antécédents médicaux et les résultats physiques et sont justifiés après 6 mois pour les femmes âgées de plus de 35 ans (Anonyme 02, 2013).

## **II. Epidémiologie**

Dans le monde, selon l'OMS le nombre de couples infertiles est estimé entre 60 et 80 millions ou environ 15% des couples en âge de procréer. (OMS, 2004).

En Afrique, l'infertilité touche 25 à 40% de la population sud saharienne (Diadhiou, 1988).

En France, la responsabilité de l'homme est de 20%, celle de la femme 33% et 39% pour les deux partenaires dans les stérilités (Auger *et al.*, 2000). Il ressort que la différence de pourcentage de responsabilité entre l'homme seul et la femme seule est sans doute liée aux connaissances moindres concernant l'infertilité (Angliqué, 2007) .

En Algérie, plus de 40 % des patients infertiles sont des hommes (Rachid, 2020) ; mais les hommes restent mal informés des facteurs de risque à l'origine de leur éventuelle infertilité. Si certains sont invariables et nécessitent l'aide d'un professionnel de santé pour trouver des solutions alternatives, d'autres dépendent de l'hygiène de vie et peuvent être modifiés.

## **III. Types d'infertilités**

### **III.1. Infertilité primaire ou secondaire**

#### **III.1.1. L'infertilité primaire**

Définie comme l'incapacité d'un couple à avoir son premier enfant (Who, 2020).

#### **III.1.2. L'infertilité secondaire**

Désigne la difficulté d'avoir un autre enfant pour les femmes qui sont déjà enceintes ou qui ont fait une fausse couche (Who, 2020).

## **IV. Anomalies de structure**

### **IV.1. Sites de l'anomalie**

Les sites anormaux qui causent l'infertilité masculine sont subdivisés en :

- Pré-testiculaire : stimulation insuffisante des testicules par les gonadotrophines (5–10 %),
- Testiculaire : maladies testiculaires (65–75 %),
- Post-testiculaire : rétrotesticulaire, dysfonction éjaculatoire, dysfonction érectile (10-2%)

## **IV.2. Catégories**

### **IV.2.1. Obstructive et non obstructive**

#### **a/ Obstructive**

L'azoospermie obstructive est généralement classée en fonction de la localisation de l'obstruction comme l'azoospermie obstructive ou l'oligozoospermie sévère), avec un volume d'éjaculat faible et une concentration de fructose effondrée (Cavalini et Bretta , 2015).

#### **b/ Non obstructive**

L'anomalie non obstructive Les formes non obstructives d'azoospermie (sécrétoire) sont généralement classées en fonction de leur cause.

Dans la quasi-totalité des cas, la cause se situe au niveau des gonades (cause testiculaire). Alors que très rarement, uniquement dans le cas d'un hypogonadisme hypogonadotrope, l'azoospermie est d'origine testiculaire (cause testiculaire).azoospermie attribuée à une altération de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires (cause pré-testiculaire) (Cavalini et Bretta , 2015).

### **IV.3. Anomalie du sperme**

L'infertilité peut impliquer différents types d'anomalies du sperme. Ils peuvent être liés au volume, à la concentration, à la mobilité, à la motilité et à la morphologie des spermatozoïdes :

- Hypospermie : Il s'agit d'une diminution du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat.
- Oligospermie : Diminution du nombre de spermatozoïdes dans le plasma séminal.
- Asthénozoospermie : caractérisée par le manque de motilité des spermatozoïdes en raison de flagelles endommagés ou d'une infection.
- Tératospermie : morphologie anormale des spermatozoïdes. Le sperme ne peut pas atteindre l'ovule.
- Nécospermie : Il s'agit d'un grand nombre de spermatozoïdes morts dans le plasma séminal.
- Azoospermie : Absence de spermatozoïdes dans le sperme.
- Oligo-astheno-tératozoospermie (OATS) : Cette anomalie mixte est associée à une diminution du nombre, une mobilité et une apparence anormaux des spermatozoïdes (Anonyme 03, 2012).

#### **IV.3.1. Les anomalies de la quantité du volume spermatique**

##### **a/ Aspermie**

L'aspermie se traduit par l'absence d'éjaculat ou un volume de sperme inférieur à 0,5 ml. Cela peut être due soit à :

- Une éjaculation rétrograde (sperme déversé directement dans la vessie)
- Une anéjaculation (absence totale d'éjaculation, sténose des canaux éjaculateurs, agénésie des vésicules séminales etc.) (Comhaire LH, 1976 ; Sankaré, 2009)

#### **b/ Hypospermie**

Le volume total de l'éjaculat est inférieur à 2 ml ; elle peut être due soit à :

- Un problème technique de recueil du sperme
- Un déficit de sécrétion au niveau des glandes annexes (prostate vésicules séminales) (Sankaré, 2009).

#### **c/ Hyperspermie**

Le volume total de l'éjaculat est supérieur à 6 ml ; elle évoque la présence de lésions infectieuses des glandes annexes et en particulier les vésicules séminales ; elle peut être due aussi à une abstinence trop longue (Sankaré, 2009).

### **IV.3.2. Les anomalies du nombre de spermatozoïdes**

#### **a/ Azoospermie**

L'azoospermie se définit comme l'absence de spermatozoïde dans un éjaculat lors de la réalisation d'au moins trois spermogrammes pratiqués dans des conditions optimales et à 3 mois d'intervalle; ce diagnostic ne peut être affirmé que si l'on examine avec attention le culot de centrifugation avant et après coloration pour infirmer la présence de spermatozoïdes. Il faut être très prudent dans le diagnostic définitif de l'azoospermie car un phénomène infectieux sévère peut entraîner une azoospermie réversible. Il faudra aussi éliminer les anomalies de l'éjaculation, les anéjaculations, les éjaculations incomplètes ou tout simplement des éjaculations rétrogrades. Un petit volume de sperme doit en ce moment alerter le clinicien et une recherche de spermatozoïdes dans les urines doit être systématiquement entreprise.

Il existe deux types d'azoospermies :

- L'azoospermie est dite sécrétoire s'il y'a une absence totale de la spermatogenèse l'origine de l'altération de la spermatogenèse peut être soit une affection testiculaire primitive congénitale ou acquise soit une insuffisance hypothalamo-hypophysaire acquise ou congénitale.
- L'azoospermie est dite excrétoire si la spermatogenèse est conservée mais les spermatozoïdes ne sont pas excrétés dans le sperme en raison de la présence d'un obstacle

au niveau des voies excrétoires (épididyme, canaux déférents, canaux éjaculateurs) ; les lésions peuvent être congénitales ou acquises (Guerin, 1981 ; Sankaré, 2009).

**b/ Oligospermie**

Elle se définit par une diminution du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat inférieur à 20 millions par ml; elle est dite sévère si la numération est inférieure à 5 millions par ml. (Sankaré, 2009).

**c/ Polyspermie ou polyzoospermie**

Se définit par une numération des spermatozoïdes supérieure à 200 millions par ml (Sankaré, 2009).

**d/ Cryptozoospermie**

(Crypto= caché) est l'absence de spermatozoïdes observés à l'examen direct d'une goutte de sperme mais à l'opposé de l'azoospermie, une recherche approfondie permet d'en trouver quelques-uns : moins de 100000 spermatozoïdes dans la totalité de l'éjaculat (Sankaré, 2009).

**IV.3.3. Les anomalies de la qualité du sperme****IV.3.3.1. Asthénospermie ou Asthénozoospermie**

L'asthénospermie se définit par moins de 50% des spermatozoïdes mobiles une heure après l'éjaculation ou une mobilité des spermatozoïdes fléchant inférieurs à 25% et moins de 30% de spermatozoïdes mobiles 3 heures après l'éjaculation. L'OMS distingue entre :

**a/ Asthénozoospermie** : se définit par moins de 50% de spermatozoïdes mobiles (mobilité totale) à la première heure après l'éjaculation ; une mobilité de spermatozoïdes fléchant inférieurs à 25% à la première heure après l'éjaculation.

**b/ Asthénozoospermie secondaire** : définit à la quatrième heure après l'éjaculation par une chute de mobilité supérieure à 50% comparativement à la première heure (Sankaré, 2009).

**IV.3.3.2. Nécrozoospermie** : il n'y a pas de spermatozoïdes vivants à l'éjaculation ; il faut rechercher un problème infectieux ou oxydatif (Sankaré, 2009).

**IV.3.3.3. Leucospermie** : la numération des leucocytes est supérieure à 1 millions /ml ; elle évoque une infection ou un processus inflammatoire : lithiase prostatique ; abstinence trop longue (Sankaré, 2009).

**IV.3.3.4. Tératospermie ou Tératozoospermie**

Selon Auger (2000) et Sankaré (2009), moins de 50% (ou moins de 30% selon l'OMS) des spermatozoïdes sont anormaux morphologiquement. Les spermatozoïdes humains présentent un fort pourcentage d'anomalies morphologiques. L'étude morphologique a été

codifiée et quantifiée et la plupart des laboratoires utilisent la classification de David qui tient compte de poly malformation des spermatozoïdes.

Les anomalies morphologiques des spermatozoïdes sont classées en trois catégories :

- Sept anomalies de la tête :
  - Spermatozoïdes micro céphaliques (longueur de la tête inférieure à 3µm) ;
  - Spermatozoïdes macro céphaliques (longueur de la tête supérieure à 5µm) ;
  - Spermatozoïde à tête allongée ;
  - Spermatozoïde à tête multiple ;
  - Spermatozoïde à tête amincie ;
  - Spermatozoïde présentant un acrosome anormal ou absent ;
  - Spermatozoïde présentant une base (région post acrosomique) anormale.
- Trois anomalies de la pièce intermédiaire :
  - Angulation (la pièce intermédiaire ne se trouve pas dans l'axe longitudinal de la tête mais possède une angulation dépassant les 90°) ;
  - Pièce intermédiaire grêle.
- Cinq anomalies du flagelle :
  - a/ Spermatozoïde à flagelle absent,
  - b/ Spermatozoïde à flagelle enroulé,
  - c/ Spermatozoïde à flagelle écourté,
  - d/ Spermatozoïde à flagelle multiple,
  - e/ Spermatozoïde, à calibre irrégulier (Auger, 2000 ; Sankaré, 2009).

## **V. Causes de l'infertilité masculine**

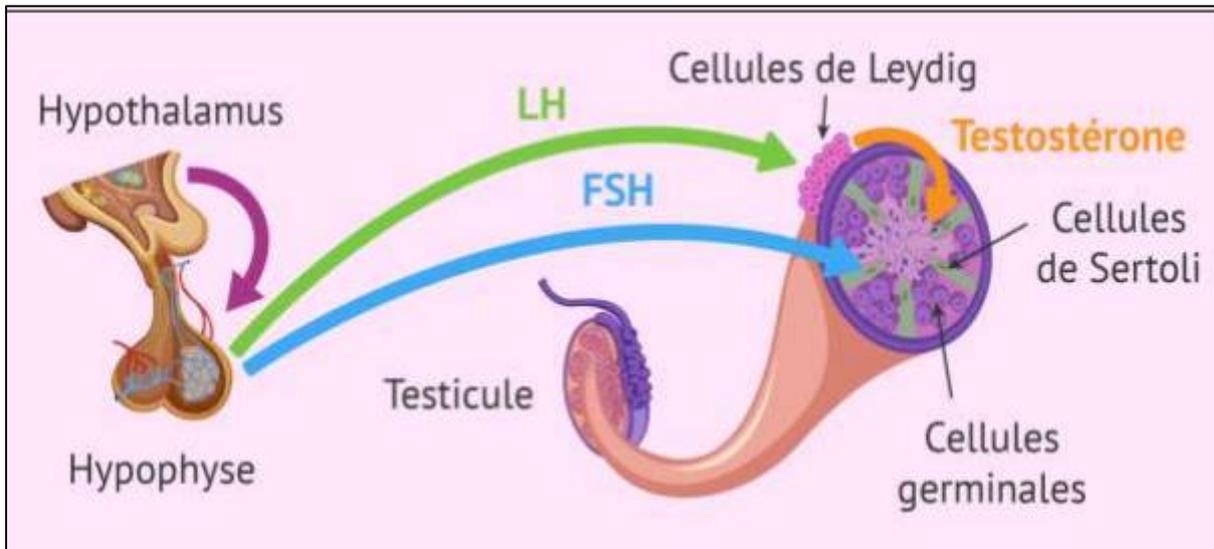
### **V.1. Causes endocriniennes**

Les pathologies hypothalamo-hypophysaires sont responsables d'une diminution directe de synthèse et libération de LH et FSH ou indirectement en cas d'hyperprolactinémie. La prolactine a un effet anti gonadotrope car elle inhibe les sécrétions pulsatiles de la GnRH (Cortel *et al.*, 2007). Il convient de faire également attention à la prise de certains médicaments pouvant entraîner une augmentation de la prolactine : antipsychotiques, neuroleptiques, anti ddépresseur (Milano *et al.*, 2011).

Les patients avec un choix d'alimentation très faible en apports lipidiques et une activité physique très intense peuvent avoir un déficit énergétique intègre au niveau hypothalamique, induisant une diminution de la plasticité de GnRH et donc une altercation de la spermatogénèse (Godon, 2010). Le déficit hypothalamo-hypophysaire peut être

constitutionnel comme dans le syndrome de Kallmann de Morsier (Guinot *et al.*, 2011 ; Victor, 2019).

L'axe hypothalamo-hypophysaire induit et entretient la spermatogenèse à l'âge adulte par l'intermédiaire des gonadotrophines (FSH et LH). Son atteinte congénitale, génétique, anatomique, tumorale, traumatique, ischémique (drépanocytose) ou toxique (dépôts ferriques de la  $\beta$ -thalassémie, drépanocytose ou hémochromatose) est responsable d'un hypogonadisme hypogonadotrophique (Schlosser *et al.*, 2007).



**Figure 7:** Axe hypothalamo-hypophysaire chez l'homme (Segura *et al.*, 2019).

## V.2. Causes testiculaires

Une fibrose importante associée à une atrophie de l'épithélium germinale et une hyalinisation des tubules peuvent résulter d'une forme sévère d'orchite. Les réactions inflammatoires au virus perturbent également la fonction endocrine du testicule, la testostéronémie chute et les taux de FSH et LH augmentent (Mouchel *et al.*, 2002).

Le testicule peut être soumis à des lésions traumatiques et ischémiques (torsion du cordon spermatique, chirurgie, varicocèle) pouvant altérer définitivement sa fonction exocrine. Cette dernière est également sensible à l'hyperthermie, aux rayonnements ionisants, aux toxiques environnementaux voire médicamenteux, au stress oxydant associé à de nombreuses situations pathologiques (varicocèle, infection, inflammation génitale) (Schlosser *et al.*, 2007).

## V.3. Causes post-testiculaires

Elles sont représentées par les obstructions post chirurgicales et infections, autoimmunisations, obstructions tumorales des voies séminales : kystes épидидymaires, utricule prostatique, kyste prostatique (Pasualotte *et al.*, 2004).

## **VI. Facteurs de risque de l'infertilité masculine**

### **VI.1. Age**

Il est associé chez l'homme à une baisse de la fertilité. Un homme de plus de 45ans a entre 4,6 et 12,5 fois moins de chances de procréer par rapport à un homme de 25ans (Blanc *et al.*, 2002). Toutefois, la spermatogénèse peut être maintenue jusqu'à 95ans et les études concernant l'effet de l'âge sur les accidents chromosomiques restent controversées (Martin *et al.*, 1997).

En effet, la plupart des échantillons provenant soit de banques de sperme (qualité supérieure) ou de patients de clinique de fécondité assistée (qualité inférieure) ; il est difficile d'obtenir une représentativité convaincante (Sloter *et al.*, 2006). Même si les standards d'analyse et de mesure ont pris un certain temps à s'imposer parmi les chercheurs (Cooper *et al.*, 2007), il est maintenant relativement aisé de comparer la qualité du sperme (volume, concentration, mobilité, ...etc.) en fonction de l'âge (Ashkenazi *et al.*, 2003).

### **VI.2. Facteurs environnementaux**

#### **VI.2.1. Chaleur**

La spermatogénèse étant un processus très sensible à la chaleur, il a été montré qu'une augmentation de la température scrotale peut réduire la mobilité, augmenter le stress oxydatif local et engendrer des dommages au niveau de l'ADN séminal (Palner *et al.*, 2010).

L'effet nocif de l'augmentation de température sont connus depuis longtemps en médecine du travail: des expositions prolongées de l'individu à de fortes chaleurs entraînent des oligospermies. De même on savait que des thérapeutiques par hyperthermie déclenchaient une réduction notable du nombre des spermatozoïdes cinq à sept semaines après leur réalisation (Blanc *et al.*, 2002) :

- Altération des cellules de Sertoli.
- Apoptose des cellules germinales.
- Perturbation de la fonction épидидymaire.
- Blocage de la spermatogénèse (Jeanne, 2007).

#### **VI.2.2. Tabagisme**

Une large méta-analyse effectuée par Li *et al.* (2011) révèle que le tabagisme est associé à une détérioration des paramètres séminaux (volume, densité, numération, totale, mobilité et pourcentage de morphologie normale). Les mécanismes proposés pouvant expliquer les impacts du tabagisme sur la fertilité masculine incluant une détérioration de l'apport de

l'oxygène aux testicules ainsi qu'une augmentation du stress oxydatif relié au grand nombre de mutagènes et des métabolites présents dans la cigarette.

C'est pour cette dernière raison que le tabagisme a été étudié en relation avec la fragmentation de l'ADN séminal, comparativement au potentiel des caractéristiques séminales conventionnelles (numération, mobilité, et pourcentage de morphologie normale), lors du pronostic de la survenue d'une grossesse (Oman *et al.*, 2013).

Le tabagisme est également reconnu comme un facteur exogène contribuant à l'augmentation du stress oxydatif dû au grand nombre de métabolites qu'il contient. De plus, la présence des radicaux libres peut causer des dommages à l'ADN des spermatozoïdes et ainsi diminuer leur pouvoir fécondant (Saleh *et al.*, 2002).

### **VI.2.3. Alcool**

La consommation excessive d'alcool a été proposée comme étant un facteur de risque d'infertilité masculine, de par ses effets sur le système central hypothalamique et hypophysaire. Dans un modèle animal, il a été rapporté que l'éthanol pourrait avoir un effet limitatif quant à la sécrétion de GNRH au niveau hypothalamique, affectant par le fait même la libération de LH et FSH par l'hypophyse et résultat potentiellement en une détérioration de la spermatogénèse (Kim, 2003).

Cette diminution de la sécrétion des gonadotrophines observée chez les hommes ayant une consommation élevée d'alcool pourrait aussi être causée par une augmentation de la conversion de la testostérone en estrogènes par le foie (Emmanuèle *et al.*, 1998).

Chez les hommes, la consommation excessive de l'alcool a été associée à une détérioration de la qualité séminale (Muthusami *et al.*, 2005). Les résultats d'une étude prospective menée auprès d'hommes en âge de procréer et sans problème de fertilité montrent que la consommation régulière de l'alcool aurait davantage un impact sur la morphologie et le nombre de spermatozoïdes (Gaur *et al.*, 2010). De plus, la présence d'oligozoospermie serait significativement plus élevée chez les hommes ayant une consommation excessive d'alcool (~ 8 consommations/jour, 64%) comparativement à une consommation modérée : entre 4 et 8 consommations/jour, 54% et faible : 4 consommations/jour, 40%,  $p=0,03$  (Gaur *et al.*, 2010).

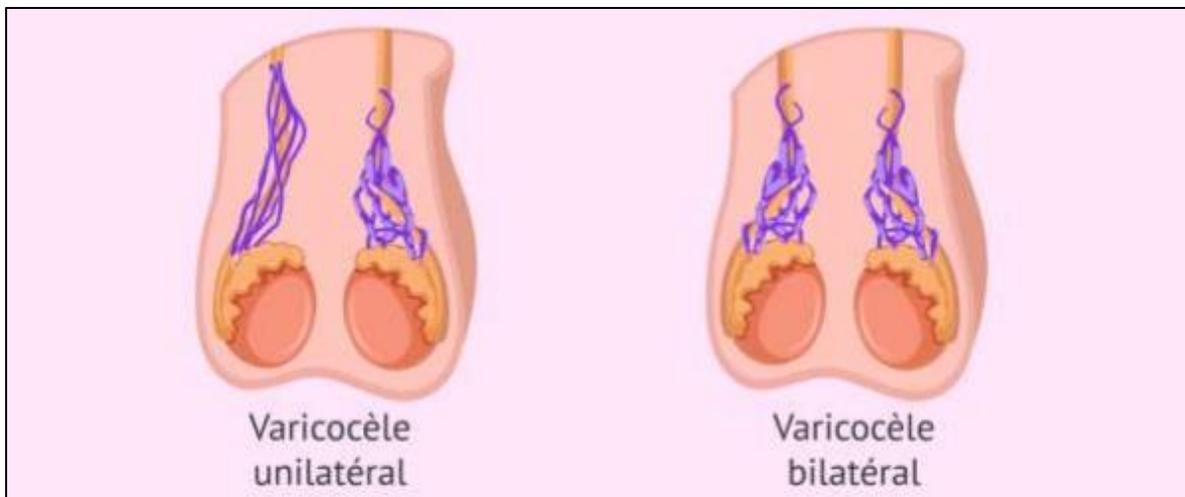
## **VI.3. Facteurs urogénitaux**

### **VI.3.1. Varicocèles**

La varicocèle est une dilation variqueuse des veines (varices) du cordon spermatique (situées dans les bourses), au-dessus et autour de chaque testicule. Cette dilatation est la conséquence d'un mauvais fonctionnement de valves situés dans les veines (Jardin, 2008).

Elle est considérée comme la première cause d'infertilité masculine avec une prévalence pouvant atteindre 40% des hommes infertiles (Schoor *et al.*, 2001). La varicocèle peut altérer la spermatogénèse selon différents mécanismes (Ashok *et al.*, 2006). Elle est caractérisée par un spermogramme particulier, évocateur de l'atteinte d'une asthénozoospermie, prédominante sur une oligozoospermie modérée et surtout une tératozoospermie avec des formes immatures, des formes allongées et effilées dont la proportion pourrait se situer aux environs de 20% (Agrawal *et al.*, 2007).

La varicocèle altère la spermatogénèse par atteinte des cellules de Sertoli et de Leydig. Elle entraîne une diminution de production de testostérone en lien avec des modifications histologiques de ces dernières (Nevoux *et al.*, 2009).

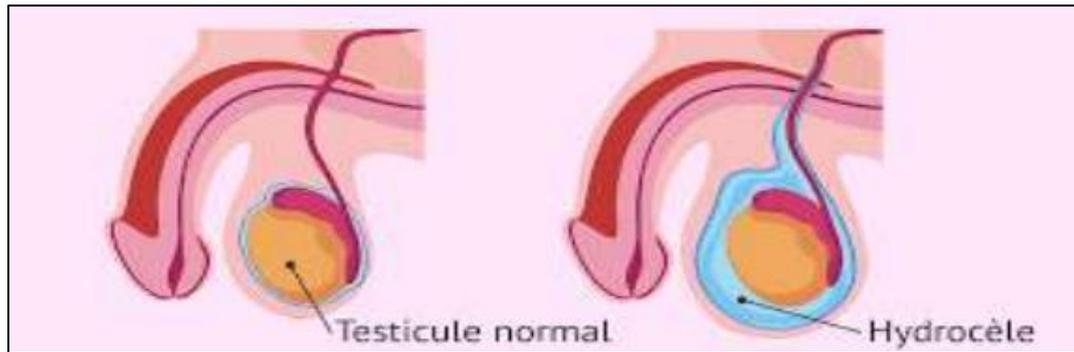


**Figure 8:** Varicocèle testiculaire (Agrawal *et al.*, 2007).

### VI.3.2. Hydrocèle

C'est un épanchement liquidien dans la vaginale des testicules. Il se traduit par une augmentation du volume du scrotum (Haïdara, 2012).

L'Hydrocèle n'est pas une cause directe d'infertilité et n'affecte généralement pas la capacité reproductive de l'homme de façon drastique. Cependant, dans certains cas d'hydrocèle, il y a des facteurs qui, eux, peuvent compromettre la fertilité, par exemple une infection. Ainsi, l'hydrocèle peut indirectement compliquer l'obtention de la grossesse. Dans ce cas, il faut envisager l'option de l'opérer (Esther *et al.*, 2018).



**Figure 9:** Hydrocèle (Esther et al., 2018).

### VI.3.3. Radiations

Les spermatozoïdes sont assez résistants; ils ne sont détruits que sous l'effet de doses plus élevées. Ce sont surtout les spermatozoïdes 1, au début de la prophase de la mitose réductionnelle, qui s'avèrent les plus sensibles. Les spermatozoïdes sont classiquement considérés comme des stades très résistants ; en réalité des études sur les chromosomes de ces cellules ont établi l'existence d'anomalies chromosomiques des spermatozoïdes après irradiation (Blanc *et al.*, 2002).

L'irradiation accidentelle des organes génitaux peut entraîner une azoospermie temporaire si la dose est comprise entre 2 et 6 Gray, cette azoospermie devient irréversible si la dose est supérieure à 8 Gray et peut même entraîner des aberrations chromosomiques. Ainsi, la radiothérapie a elle aussi, des effets très délétères sur la spermatogenèse et donc sur la fertilité (Berthaut *et al.*, 2008 ; Jerruss *et al.*, 2009).

### VI.3.4. Traumatismes

Ils peuvent être incriminés dans diverses circonstances telles que : la torsion du cordon spermatique (entraînant une nécrose ischémique testiculaire), le traumatisme de testicule, l'oblitération accidentelle des canaux éjaculateurs lors des opérations d'hernie inguinale ou d'hydrocèle, ou encore une vasectomie dans le cas de stérilisation volontaire (Lopez *et al.*, 2008 ; Schill *et al.*, 2008).

Peu d'études ont évalué la fertilité masculine après un traumatisme testiculaire. L'atteinte possible serait due à un traumatisme cellulaire direct et à la formation d'anticorps anti-spermatozoïdes. Même si le lien de causalité n'est pas clairement établi, la protection scrotale est dans les sports de contact afin de prévenir les traumatismes et les risques possibles d'atteinte de fertilité (Vaillancort *et al.*, 1996).

### **VI.3.5. Infection**

Les infections peuvent également provoquer, dans l'organe en cause, des lésions séculaires scléreuses, des sténoses surtout au niveau du canal déférent et de l'épididyme. Les utilités infectieuses sont des affections contagieuses qui sont transmises sexuellement, dans 95% Des cas, par *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhée* (Tajjour *et al.*, 2006).

Les agents infectieux ont différent modes de défaillance de la fertilité. Chez l'homme, ils peuvent endommager les organes et les cellules par l'intermédiaire de médiateurs de l'inflammation, créer une obstruction ou se lier aux spermatozoïdes (Ochsendorf, 2008).

Les données épidémiologiques suggèrent une association entre un antécédent d'infection à *Chlamydia trachomatis* et le statut de la fertilité chez les hommes et les femmes (Kari *et al.*, 2004).

### **VI.4. Autres facteurs**

#### **VI.4.1. Diabète**

Le développement de troubles érectiles chez le patient diabétique est le résultat de plusieurs facteurs interagissant entre eux: atteintes vasculaires, dysfonctions endothéliales, les neuropathies, les déséquilibres hormonaux et la prise de médicaments hypoglycémiant. Le diabète de type II peut s'accompagner d'oligo- asthénozoospermie au cours de son traitement aux biguanides ; le diabète aussi à lui – seul peut avoir un effet négatif sur la fertilité masculine surtout au niveau moléculaire car il peut endommager l'ADN des spermatozoïdes (Lopez *et al.*, 2008 ; Schill *et al.*, 2008).

#### **VI.4.2. Facteurs médicaux**

Les anomalies morphologiques peuvent être la cause de l'infertilité telles que : les maladies de testicules, des obstructions acquises: Elle est surtout de nature infectieuse (infections sexuellement transmissibles, tuberculose génitale...), traumatique, tumorale (obstructions des canaux éjaculateurs) ou iatrogène (chirurgie de l'hernie, varicocèle...) (Boudechiche et Rouibah, 2015).

Les médicaments à impact hormonal modifient également la fonction de reproduction par effet anti androgène et /ou hyperprolactinémiant (Houssein, 2017). Moins de 5% des hommes infertiles présente des troubles hormonaux pouvant être traités par thérapie hormonale. Lorsque l'infertilité masculine est due à une infection, un traitement antibiotique adapté est entrepris (Samaké, 2007).

Le blocage androgénique par les analyses de la GnRH est souvent accompagné d'une DE ainsi que d'une diminution du volume de l'éjaculat. Les anti-androgènes bloquent complètement ou partiellement la sécrétion de la testostérone (Iversen *et al.*, 2001).

Des données récentes suggèrent que la supplémentation en antioxydants chez les hommes infertiles, y compris la carnitine, vitamine C, vitamine E, le sélénium, le zinc et le coenzyme Q10, améliore la qualité du sperme (Karavolos *et al.*, 2013).

Les infections génitales sont traitées par des antibiotiques de manière prolongée, en fonction de la bactérie et de sa sensibilité aux antibiotiques (Laffont *et al.*, 2010).

#### **VI.4.3. Vie sexuelle**

C'est un facteur important influençant la fertilité. Etant donné que la durée moyenne de survie des spermatozoïdes est estimée à 72 heures, il est conseillé aux couples désirant procréer, d'avoir des rapports sexuels tous les 2 ou 3 jours en période d'ovulation (Ohannessian *et al.*, 2014).

#### **VI.4.4. Hernie inguinale et ectopie testiculaire**

Dans les autres cas, à savoir cryptorchidie unilatérale, ectopie, inguinale, traitée ou non traitée, la fertilité et la possibilité de paternité reste imprédictible (Mathers *et al.*, 2011).

L'hernie inguinale est incriminée dans l'infertilité après la cure chirurgicale qui peut être à l'origine d'une chirurgie qui peut être à l'origine d'une azoospermie excrétoire par obstruction iatrogène des canaux déférents qui traversent le canal inguinal (Khodari *et al.*, 2015).

#### **VI.4.5. Cryptorchidie**

Il s'agit d'une malformation congénitale appelée trouble de migration du testicule ou testicule mal descendu qui correspond à l'absence d'un ou des deux testicules dans le scrotum (Daniela, 2021).

#### **VI.4.6. Profession**

Conduire une voiture sur de longues distances provoque une augmentation de la température dans la région des cuisses en général et dans les testicules de l'homme en particulier. C'est la sagesse du Créateur que les testicules de l'homme soient à l'extérieur de son corps ; car ils ont besoin d'une température plus basse qu'à l'intérieur le corps (qui est d'environ 37,5 °C afin de produire correctement les spermatozoïdes. Et par conséquent, une position assise prolongée dans la voiture pour conduire expose l'homme à l'infertilité (Khamis, 2020).

Le temps chaud au travail a un effet clair sur la fertilité des hommes en particulier, comme certains artisans tels que les boulangers, les cuisiniers, les ouvriers et les ingénieurs des usines de fer et autres, qui sont exposés à de fortes sources de chaleur pouvant nuire à leur fertilité. Rester assis longtemps au bureau ou dans la voiture provoque des problèmes de

fertilité et ils estiment le retard de procréation pour un homme qui reste assis plus de trois heures en continu, qui peut atteindre plusieurs mois (Dzamed, 2012).

**Troisième chapitre :**  
Méthodes de diagnostic

## **I. Bilan clinique d'un homme infertile**

### **I.1. Interrogatoire**

Ce type d'entretien permet de détecter la présence d'éventuels facteurs de risque personnels et/ou professionnels :

- Familial : Autres cas familiaux d'infertilité
- Antécédents personnels médicaux :
  - Age peut être associé à une moins bonne qualité du sperme (>45 ans).
  - Puberté : âge ou anomalie et/ou traitement éventuel,
  - Fréquence et éventuelles anomalies des rapports sexuels (impuissance),
  - Métabolisme : Diabète de type deux,
  - Infectieux : urétrite, prostatite, épидидymite testiculaire dans le cadre d'une (infections sexuellement transmissibles) IST, tuberculose génitale ou urinaire,
  - Traumatique : torsion ou traumatisme testiculaire,
  - Toxique : intoxication professionnelle (produits chimiques), tabagisme, alcoolisme, etc.
  - Antécédents de radiothérapie ou de chimiothérapie.
- Antécédents chirurgicaux : traitement interventionnel des hernies inguinales, cryptorchidie, varicocèle.

Le tabac, l'alcool, les drogues, l'occupation (chaleur, solvants, substances toxiques, pesticides), les traitements médicamenteux au long cours qui perturbent la spermatogenèse sont des facteurs qui contribuent à l'infertilité acquise (Kara, 2021).

### **I.2. Examen clinique**

- Type morphologique : poids, taille, poils pubiens, poils des aisselles, poils du torse,
- Cicatrices de réparation de hernie ou de cryptorchidie,
- Les organes génitaux externes :
  - Pénis : taille, position de l'ouverture vaginale,
  - Scrotum : cicatrices, fistules,
  - Testicule : taille, consistance (globe oculaire), localisation, présence de tumeur,
  - Canal déférent : facilement détectable lors de la palpation du cordon ombilical.

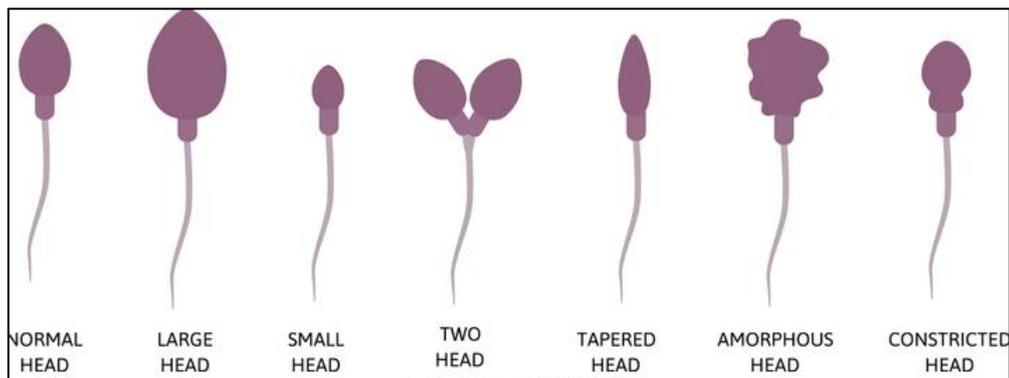
On recherchera également une varicocèle, une varice dilatée plus souvent du côté gauche et plus prononcée en position debout. Toucher rectal pour détecter la prostate et les vésicules séminales.

Le reste de l'examen porte sur les seins (gynécomastie) et la thyroïde ( Kara, 2021).

### I.3. Analyse du sperme

Le spermogramme est le contrôle de base. Dans ce test, on analyse :

- Volume d'éjaculation.
- pH de l'échantillon.
- Viscosité et couleur du sperme.
- Concentration de spermatozoïdes (nombre de spermatozoïdes/ml).
- Mobilité : Observation au microscope dans la première heure après le lancement, et observation au microscope dans la quatrième heure.
- Pourcentage de sperme immobile : un nombre de cellules rondes, qui sont des cellules inactives qui peuvent être des spermatides immatures ou des cellules inflammatoires, ce qui fait suspecter une infection du sperme.
- La vitalité, : qui est le pourcentage de spermatozoïdes vivants.
- La présence d'agglutination de sperme. Cela pourrait signifier la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes qui causent l'infertilité.
- Morphologie des spermatozoïdes : Cette analyse correspond au spermocytogramme (Amar, 2010).



**Figure 10:** Anomalies de la morphologie des spermatozoïdes (Kara, 2010).

### I.4. Tests endocriniens

Le dosage de la FSH, de la testostérone, de la prolactine et de l'inhibine B permet, en cas d'oligospermie ou d'azoospermie sévère, de positionner le diagnostic sur son origine obstructive (excrétoire) ou sécrétoire. La FSH stimule la production de spermatozoïdes dans les testicules. Un niveau élevé de FSH signifie une production insuffisante de spermatozoïdes dans les testicules et donc une source sécrétoire d'azoospermie (Who, 2010).

**I.5. L'imagerie**

L'imagerie doit pouvoir déterminer avec précision l'anatomie du corps humain exception et ainsi fournir un traitement approprié. L'échographie Doppler testiculaire couplée à l'échographie endorectale, est le test de référence pour dépister les hommes infertiles. L'IRM peut être étudiée en raison de sa bonne résolution spatiale et de sa résolution de contraste multipliant, y compris les congénitaux et inflammatoires de la jonction (Who, 2010).

**I.6. Autres examen**

Ces tests supplémentaires permettent aux professionnels de la santé de comprendre la cause des modifications du sperme. Voici quelques-uns de ces tests : (Kara, 2021).

- Test de migration ou de survie des spermatozoïdes (TMS)
- La spermoculture
- Le bilan infectieux
- Échographie scrotale
- Échographie transrectale
- La biochimie séminale
- L'analyse du caryotype

**Quatrième chapitre :**  
Génétique de l'infertilité  
masculine

## **I. Causes chromosomiques**

Il existe deux types d'anomalies chromosomiques : des anomalies de nombre et des anomalies de structure.

### **I.1. Anomalies de nombre**

Les anomalies des chromosomes sexuels sont courantes et provoquent des syndromes associés à diverses anomalies de la naissance et du développement. La plupart d'entre eux ne seraient pas suspectés avant la naissance, mais peuvent être découverts de manière fortuite si le caryotypage est effectué pour d'autres raisons (par exemple, âge maternel avancé). Les anomalies sont souvent difficiles à reconnaître à la naissance et peuvent ne pas être diagnostiquées avant l'adolescence (Anonyme 04, 2021).

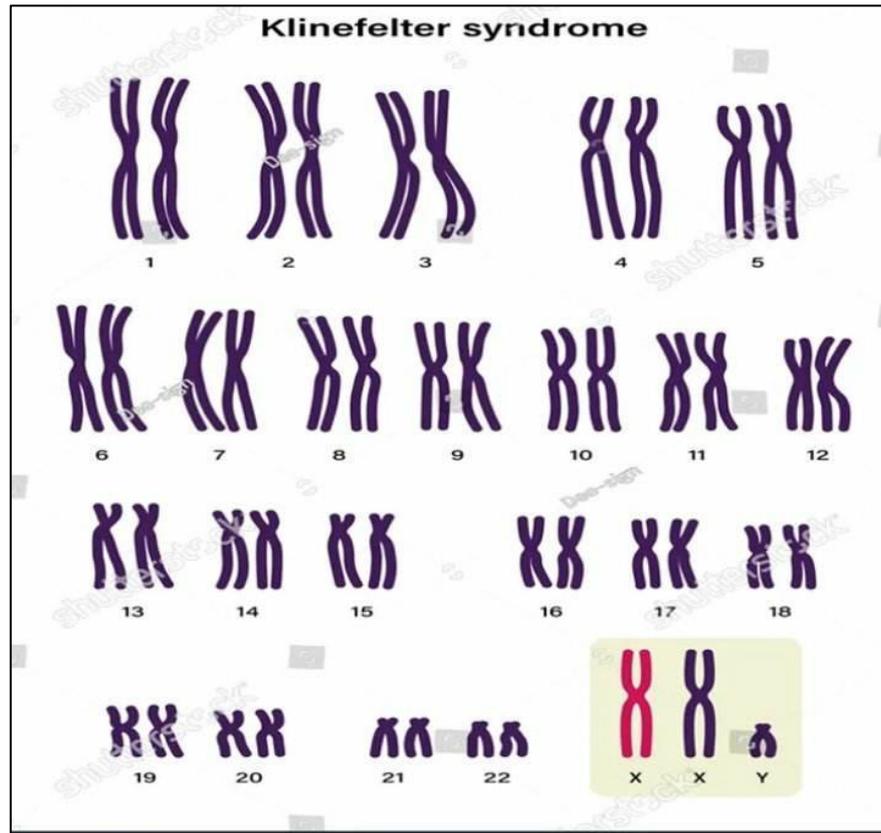
Des anomalies du nombre ou de la structure des autosomes, en particulier des cellules germinales, peuvent être en cause. Chez les patients infertiles, le pourcentage d'anomalies chromosomiques observées dans les caryotypes fabriqués à partir de cellules sanguines varie de 2 % à 8 %. Elle peut atteindre jusqu'à 15 % chez les patients azoospermiques, soit 10 à 20 fois la fréquence dans la population générale (Berthaut, 2006). Le syndrome de Klinefelter (47, XXY) est la cause la plus fréquente d'hypogonadisme et d'infertilité chez l'homme. Elle est 50 fois plus fréquente chez les patients infertiles azoospermiques : 14 % que dans la population générale : 0,2 % (Gekas, 2001).

#### **I.1.1. Syndrome de Klinefelter (47, XXY)**

Le syndrome de Klinefelter est le trouble des chromosomes sexuels le plus fréquent, observé chez environ 1/500 naissances de garçons. Les chromosomes X surnuméraires sont d'origine maternelle dans 60% des cas. Les cellules germinales ne survivent pas dans les testicules, ce qui induit une diminution des spermatozoïdes et des androgènes (Nina et Powell, 2021).

Les personnes atteintes sont de grande taille, avec des bras et des jambes d'une longueur disproportionnée. Les testicules sont souvent petits et atrophiés et près de 30% des patients développent une gynécomastie. La puberté commence généralement à un âge normal, mais la pilosité faciale diminue généralement. Il existe aussi une prédisposition aux troubles de l'apprentissage verbal. La variabilité clinique est élevée et de nombreux patients masculins 47, XXY ont une apparence et une intelligence normales. Le développement testiculaire varie de tubules séminifères hyalinisés non fonctionnels à quelques spermatozoïdes ; l'excrétion urinaire de l'hormone folliculo-stimulante est souvent augmentée (Nina et Powell, 2021).

Des mosaïques ont été observées dans environ 15 % des cas. Les hommes avec un caryotype masculin normal (XY) dans certaines cellules peuvent être fertiles et présenter des anomalies moins prononcées. Certains hommes affectés ont 3, 4 ou même 5 chromosomes X en plus du chromosome Y. Plus le nombre de X est élevé, plus la déficience intellectuelle et la difformité sont graves. Pour chaque X supplémentaire, le QI baisse de 15 à 16 points, le langage étant le plus affecté, en particulier les compétences verbales (Nina et Powell, 2021).



**Figure 11:** Caryotype du syndrome du Klinefelter : 47, XXY (Anonyme 05, 2020).

### I.1.2. Syndrome du mâle XX

La détermination du sexe masculin n'a pas été entièrement élucidée chez l'homme. Cependant, on pense que les gènes du chromosome Y, en particulier la région déterminante du sexe du chromosome Y (SRY), jouent un rôle important dans cette détermination (Sinclair *et al.*, 1990).

Dans les embryons XY, le gène SRY induit la différenciation des ébauches gonadiques en testicules. Le syndrome masculin 46, XX, maintenant connu sous le nom de trouble de la différenciation sexuelle testiculaire (DSD) 46,XX, a été décrit pour la première fois par De La Chapelle et ses collaborateurs en 1964 (Zenteno-Ruiz et Kofman-Alfaro, 2001). C'est

une maladie rare qui touche 1 nouveau-né de sexe masculin sur 20 000 à 25 000 (Zenteno-Ruiz et Kofman-Alfaro, 2001 ; Boucekkine *et al.*, 1994). Elle se caractérise par un phénotype masculin avec un caryotype 46.XX (Zenteno-Ruiz et Kofman-Alfaro, 2001 ; Boucekkine *et al.*, 1994).

Dans le phénotype sexuel de ce syndrome, trois tableaux cliniques ont été identifiés :

- Les classiques hommes XX, caractérisés par une infertilité avec des organes génitaux externes (OGE) et internes normaux et de sexe masculin
- Les hommes XX avec des organes génitaux ambigus, généralement détectés à la naissance par des ambiguïtés des OGE comme l'hypospadias, le micropénis, ou l'hypertrophie clitoridienne
- Les XX vrais hermaphrodites, qui ont des ambiguïtés des OGE ou internes détectées à la naissance (Abbas *et al.*, 1990 ; Mc Elreavey *et al.*, 1992). Au niveau moléculaire, les mâles XX peuvent être classés en 46, XX SRY positif ou 46, XX SRY négatif, en fonction de la présence ou non du gène SRY (Ferguson-Smith *et al.*, 1990).

### **I.1.3. Mosaïque 45, X0/46, XY**

Turner a décrit le syndrome en 1938. En 1954, Polani *et al.* ont décrit l'absence de corps de Barr chez certaines femmes souffrant d'agénésie ovarienne ; mais c'était Ford *et al.* (1959) qui ont montré que le caryotype des porteurs du syndrome de Turner était anormal car il est caractérisé par la présence de la monosomie X(45,XO), c'est-à-dire l'absence d'un chromosome X. Le chromosome sexuel manquant (le gonosome) dans la monosomie X est généralement d'origine paternelle, de sorte que le chromosome X restant est d'origine maternelle. 80 % des monosomes X sont complets (45, X) ; 15 % sont en mosaïque [(45,X/46,XX) ou (45,X/46,XY)], 5 % des monosomes X sont X anomalie partielle du chromosome [46,X,i(Xq)].

Chez les turnériennes en mosaïque possédant le chromosome Y (45, X / 46, XY) , on trouve une ambiguïté génitale avec le risque de développer un gonadoblastome sur les ovaires dysgénétiques .

Chez les punaises mosaïques à chromosomes Y (45, X/46, XY), les organes génitaux sont ambigus et il existe un risque de gonadoblastome sur les ovaires dysgénétiques.

A noter que 65% des fœtus atteints d'hygrome cervical présentent une monosomie X. Le syndrome de Turner affecte environ 1 naissance féminine sur 2 500 (Kara, 2022).

## II. Anomalies de structure

### II.1. Les microdélétions du chromosome Y

#### II.1.1. Le chromosome Y

Le chromosome Y humain ne représente que 2% -3% du génome haploïde et est d'environ 60 Mb de longueur.

#### II.1.2. Structure

L'homme possède deux chromosomes sexuels différents l'un de l'autre, le chromosome X retrouvé chez les deux sexes et le chromosome masculin Y. Le chromosome Y est essentiel dans le déterminisme sexuel masculin, plusieurs gènes entrent dans ce mécanisme dont le gène SRY joue un rôle clé (Tyler-Smith, 2013). Les extrémités du chromosome Y sont appelées « pseudoautosomal region » (PAR1) ; située à l'extrémité du bras court (Yp), tandis que la PAR2 est située à l'extrémité du bras long (Yq) C'est cette région PAR qui se recombine avec le chromosome X (Butler, 2012), le reste du chromosome est appelé MSY. La région MSY est composée de deux portions : l'hétérochromatine de 30 Mb et l'euchromatine de 23 Mb et au total le chromosome Y est le troisième plus petit chromosome après le chromosome 21 et le chromosome 22 (Butler, 2012). Jusqu'à Janvier 2023, environ 55 gènes ont été identifiés sur le chromosome Y (Graves, 2023). Parmi ces derniers, 12 sont exprimés de façon spécifique dans les testicules et sont nécessaires à la production de spermatozoïdes.

Les recombinaisons qui sont les sources des microdélétions ont été identifiées dans trois classes de séquences :

- La Région X-transposée : située sur le bras court de 3,2 Mb de taille, ces séquences sont identiques à 99% aux séquences retrouvées en Xq21 et contiennent deux gènes codants et ne participent pas à la recombinaison XY lors de la méiose masculine.
- La Région X-dégénéré : de 8,6 Mb de taille, les séquences sont réparties en 8 blocs sur le bras court et le bras long du chromosome Y. Ces segments dégénérés possèdent jusqu'à 96% d'identité de séquence nucléotidique avec leurs homologues liés à l'X.
- La Région d'amplicons : de 10,2 Mb de taille, avec 7 blocs sur le bras court et le bras long du chromosome Y beaucoup d'entre eux sont des palindromes, c'est-à-dire que les séquences dupliquées sont homologues, mais inversées les unes par rapport aux autres, essentiellement sous forme d'images miroir (Ravel *et al.*, 2006).

### II.1.3. Types et catégories des gènes

La région MSY contient de longues séquences dupliquées en tandem qui facilitent les délétions génomiques par une recombinaison homologue non allélique en raison des similarités de séquence des amplicons elles provoquent souvent une défaillance de la spermatogénèse, du fait de leur contenu en gènes en particulier le locus AZF. Ces microdélétions touchent la région Yq11, présentant trois loci AZFa, AZFb et AZFc contenant les principaux gènes responsables de la production de spermatozoïdes (Ghorbel, *et al.*, 2014).

En 1976, Tiepolo et Zuffardi ont rapportés la corrélation entre la région AZF et la spermatogénèse pour la première fois. En suite l'association entre la délétion de la région AZF et l'azoospermie et l'oligozoospermie sévère ont été confirmées en 1995 par Reijo et ses collaborateurs (Kent-First *et al.*, 1996).

### II.1.4. Gène SRY

Le gène SRY est localisé sur le chromosome Y. Il code pour la protéine TDF (Testis Determining Factor) qui détermine la formation des testicules au cours de l'embryogenèse des mammifères (Jégou, 2012). C'est un gène à copie unique. Il a été localisé par hybridation *in situ* (FISH). (Fernandez, 2002).

#### II.1.4.1. La découverte du gène SRY

Les chromosomes sexuels ont été découverts en 1921, tandis que le rôle de ces chromosomes dans la détermination du sexe remonte aux années 1960 en observant des individus présentant des caryotypes anormaux. La différenciation des gonades en testicules dépend du chromosome Y indépendamment du nombre de chromosomes X. Cependant, le facteur du déterminisme testiculaire, codé par un gène sur le chromosome Y, c'est-à-dire le TDF a longtemps été insaisissable. Ce n'est qu'en 1985 qu'il a été identifié par l'analyse de d'ADN d'une femme ayant un caryotype 46, XY et de trois hommes ayant un caryotype 46,XX (Barboux, 1995). Le séquençage et le clonage de l'ADN de ces individus ont permis d'isoler une partie du chromosome Y impliquée dans la détermination du sexe (Barboux, 1995).

#### II.1.4.2. Organisation du gène SRY

C'est un gène situé dans la partie terminale du bras court du chromosome Y, à proximité de la région pseudo-autosomique. Ce gène, constitué d'un unique exon, est composé d'une phase ouverte de lecture de 669 paires de bases. Il code pour une protéine longue de 223 acides aminés qui possède un domaine central conservé par rapport à son homologue murin et dans d'autres espèces. Cette protéine appartient à la famille des protéines à

domaine HMG, qui est un motif protéique de liaison à l'ADN. Ce domaine occupe une position centrale sur le gène SRY. Il a un rôle crucial dans l'activité de ce gène, comme en témoignent les différentes mutations retrouvées chez les femmes XY, qui se situent à son niveau : une seule mutation décrite en dehors de la boîte (Leroux, 1999).

#### **II.1.4.3. Expression du gène SRY**

L'expression du gène SRY correspond à la période de détermination du sexe et est exprimée dans les cellules somatiques des bords des organes génitaux masculins. Le facteur de transcription codé par le gène SRY possède un domaine HMG « groupe a haute mobilité » qui lui permet de se lier à l'ADN en lui traduisant une courbure. Cette modification de la formation de la chromatine aura un rôle en permettant l'assemblage et l'interaction des facteurs de transcription en stimulant l'expression d'autres gènes qui stimulent la formation des testicules et d'autres structures reproductrices mâles. Les gènes cibles SRY restent inconnus et leur mécanisme d'action exact n'a pas été élucidé (Anonyme 06, 2019).

#### **II.1.5. Gènes candidats des régions AZF**

- USP9Y (Ubiquitin-Specific Peptidase 9 Y-linked) : gène localisé dans la région AZFa, présent en copie unique sur le chromosome Y et est exprimé dans de nombreux tissus. Il joue un rôle de régulateur important au niveau du renouvellement protéique en empêchant leur dégradation par l'élimination de l'ubiquitine conjuguée (Yu *et al.*, 2015).
- PRY et BPY2 : gènes localisés dans la région AZFb, leurs suppressions peuvent provoquer un arrêt méiotique complet des cellules germinales spermatiques (Yu *et al.*, 2015).
- DAZ : gènes localisés dans la région AZFb et AZFc organisés en deux groupes et formant une paire de gènes DAZ. Ses paires sont retrouvées sur le chromosome Y dans les duplications palindromiques ; une paire de gènes fait partie du palindrome P2 et la seconde paire fait partie du palindrome P1. Ces gènes codent pour une protéine de liaison à l'ARN qui est importante pour la spermatogenèse. Leurs délétions aboutissent à une azoospermie (Yu *et al.*, 2015).

#### **II.2. Translocation**

Les anomalies chromosomiques sont retrouvées de façon significativement augmentée dans les populations d'hommes infertiles. Parmi ces anomalies les translocations robertsoniennes (T rob) sont des anomalies qui touchent les chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 et 22) et conduisent à un caryotype à 45 chromosomes. Ces réarrangements chromosomiques sont parmi les plus fréquents dans l'espèce humaine (1,23 pour 1000

naissances) ; les plus fréquentes étant la translocation entre un chromosome 13 et un chromosome 14 (73% des T rob), puis celles entre un chromosome 14 et un chromosome 21 (10% des T rob) ; les autres étant beaucoup plus rares (Anonyme 06, 2012).

Les patients porteurs de ce type de translocations équilibrées présentent un phénotype normal en dehors d'une altération des paramètres du sperme pouvant conduire à une infertilité. On retrouve des translocations robertsoniennes chez 2 à 3% des hommes infertiles versus 0,1% dans une population d'hommes fertiles (Anonyme 06, 2012).

L'altération des caractéristiques du sperme s'explique notamment par l'interaction entre le trivalent des chromosomes impliqués dans la translocation avec la vésicule sexuelle entraînant une altération du processus de la spermatogenèse. Il existe néanmoins des variabilités individuelles expliquant que pour une même translocation, les paramètres du sperme peuvent être différents en fonction des patients (Anonyme 06, 2012).

D'autre part au moment de la méiose, la ségrégation des chromosomes peut être variable et entraîner un pourcentage différent de gamètes déséquilibrés pour les chromosomes impliqués dans la translocation. Ce pourcentage variable est important à prendre en compte dans la mesure où un spermatozoïde présentant un déséquilibre chromosomique aboutira, s'il féconde un ovocyte, à l'obtention d'un embryon aneuploïde expliquant des échecs de développement embryonnaire précoce, des échecs d'implantation, des fausses couches ou des malformations congénital à la naissance. Ce pourcentage d'aneuploïdie varie en fonction du type de translocation robertsonienne (Perrin A et col, 2010).

### III. Mutations géniques

#### III.1. Le gène CFTR

- L'absence bilatérale congénitale du canal déférent (CBAVD) est une affection importante caractérisée par une agénésie des canaux déférents et touche environ un homme sur 1 000 (Bienvenu *et al.*, 1997). Il s'agit d'une cause importante de stérilité chez les hommes, environ 2 % des cas d'infertilité (Shah *et al.*, 2003) et représente 6 % des cas d'azoospermie obstructive (OAZ) ( Grangeia *et al.*, 2004).

- Les mutations génétiques dans le gène du régulateur de la conductance transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR) sont responsables de la CBAVD et de la fibrose kystique (CF). Le gène CFTR est situé sur le bras long (q) du chromosome 7 humain en position 31.2 (Rommens *et al.*, 1989).

- Les mutations du gène CFTR sont responsables d'environ 95 % des hommes atteints de CBAVD (Carrell *et al.*, 2006) .

- La fibrose kystique est la maladie génétique autosomique récessive la plus fréquente dans la population caucasienne, affectant environ 1 naissance vivante sur 2 500 (Welsh *et al.*, 2001). Les manifestations cliniques les plus fréquentes de la fibrose (CF) sont l'obstruction chronique et l'infection des voies respiratoires et souvent une insuffisance pancréatique exocrine. Environ 98 % des hommes atteints de CF sont stériles en raison de la CBAVD (Kaplan *et al.*, 1968 ; Landing *et al.*, 1969). Le gène CFTR code pour une protéine membranaire qui influe également sur la formation du canal éjaculatoire, de la vésicule séminale, du canal déférent et des deux tiers distaux de l'épididyme.
- Les mutations génétiques du gène CFTR (délétions ou duplications) entraînent une faible fonction de CFTR, ce qui entraîne la production de sécrétions visqueuses (déshydratation du mucus) qui obstruent la lumière des voies respiratoires, des glandes sudoripares, du tractus gastro-intestinal, des canaux pancréatobiliaires, des sinus et des tissus reproducteurs (Rosenstein et Cutting, 1998).
- La CBAVD peut également se présenter comme une forme isolée de trouble génital sans symptômes cliniques de la CF (forme génitale incomplète de la CF) (Anguiano *et al.*, 1992). Les patients présentant ce phénotype de CF, précédemment considérée comme une entité génétique distincte, ont une fréquence accrue de mutations du gène CFTR (Lissens *et al.*, 1996 ; Chillon *et al.*, 1995). Des mutations du gène CFTR ont été détectées chez certains patients souffrant d'une absence unilatérale congénitale des canaux déférents (CUAVD). Cet état pourrait être une forme Chillon *et al.*, 1995 (Chillon *et al.*, 1995)
- La CUAVD est une affection rare dont l'incidence est de 0,5 à 1 % dans la population masculine (Hamada *et al.*, 2013). Il a été constaté que la CUAVD est deux fois plus fréquente du côté gauche que du côté droit (Weiske *et al.*, 2000). Alors que chez certains patients atteints de CUAVD, la maladie est associée à des mutations dans le gène CFTR chez d'autres patients, cette anomalie congénitale est probablement causée par d'autres facteurs (Lissens *et al.*, 1996). Les hommes atteints de CUAVD peuvent être normalement fertiles (Lissens *et al.*, 1996). Chez ces hommes, l'incidence de l'agénésie rénale ipsilatérale est élevée (Kolettis et Sandlow, 2002). La CUAVD est intéressante en raison de son association avec des anomalies rénales et des mutations du gène CFTR (Kolettis et Sandlow, 2002). L'imagerie rénale et le dépistage de la fibrose kystique (CF) ont été recommandés à tous les patients atteints de CUAVD ou de CBAVD. En fait, une agénésie rénale unilatérale est également possible chez les patients atteints de CABVD, avec une incidence d'environ 10 %, principalement observée chez les patients sans aberrations du gène CFTR (McCallum *et al.*, 2001).

Le dépistage des mutations du gène CFTR est recommandé dans les cas suivants :

- Homme azoospermique dont le volume de sperme est inférieur à 1,5 ml et dont le pH est inférieur à 7,0
- Personnes ayant des antécédents familiaux de CF ou de mutations de la CFTR
- Hommes atteints de CBAVD ou CUAVD
- Les patients atteints de pancréatite chronique ou idiopathique
- Individus ou couples actifs sur le plan de la reproduction
- Couples qui optent pour les techniques de procréation assistée (PPA) afin de déterminer le risque de transmission de mutations CFTR à la descendance (Paulis, 2015).

### **III.2. Le gène KALIG\_1**

Franco *et al.* (1992) ont caractérisé le gène (KALIG-1, dans la bande Xp22.3) qui est un candidat solide pour le site de l'anomalie liée à l'X. La collecte et la cartographie méthodiques d'une série de patients atteints de délétions Xp ou des translocations X;Y ont permis de localiser le gène sur une bande ~80 kb. Les auteurs ont identifié des ADNc dans la région critique et ont construit une séquence complète à partir de clones qui se chevauchent qui se traduit par une protéine de 680 acides aminés. Trois domaines, comprenant chacun environ 25 acides aminés, présentent une homologie significative soit avec des inhibiteurs de protéase/neurophysines, soit à des molécules d'adhésion des cellules neurales/tyrosine phosphases. Ces dernières protéines ont été dans l'adhésion cellulaire et la croissance des neurites, ce qui renforce l'idée que KALIG-1 pourrait représenter le premier facteur de migration neuronale identifié chez l'homme (Anonyme 07, 2023).

### **III.3. Le gène du récepteur aux androgènes (AR mutation)**

Bien que des centaines de mutations du gène AR ont été signalées dans diverses pathologies, quelques-unes seulement ont été signalées dans l'infertilité masculine (Gottlieb *et al.*, 2004). La plupart des mutations infertiles ont entraîné une réduction du potentiel de transactivation de la protéine mutante. Cependant, il n'y a pas de corrélation entre le type de mutation et le sous-type de l'infertilité (azoospermie, oligozoospermie ou oligoteratozoospermie). La substitution Gln58Leu a été observée chez un homme azoospermique et un homme oligotérozoospermique (Lund *et al.*, 2003). La spécificité de ces mutations et leur rôle ultime dans l'infertilité masculine ne sont pas clairs, car de nombreuses mutations ont été observées chez des hommes dans des populations normales. Une mutation synonyme Glu211Glu a été signalée à la fois chez les hommes infertiles et fertiles. Le polymorphisme a montré une différence ethnique, puisqu'il est présent chez 10

à 15 % des hommes caucasiens, mais pas chez les hommes chinois (Hiort *et al.*, 2000). Une réduction de 20 % du potentiel de transactivation de l'AR à la suite d'une substitution Gly214Arg a entraîné une oligozoospermie, mais la mutation a également été observée chez un homme fertile (Wang *et al.*, 1998).

En outre, des mutations n'ayant aucun effet sur l'activité de l'AR dans les tests *in vitro*, mais associées à la stérilité ou même à l'insensibilité aux androgènes chez certains individus (Gottlie *et al.*, 2004). Une étude portant sur une large cohorte d'hommes infertiles a révélé une substitution Pro390Ser dans le gène de l'AR chez deux patients oligozoospermiques. Bien que les essais *in vitro* n'aient pas montré de changement brutal dans le potentiel de transactivation l'importance du résidu susmentionné dans la fonction AR a été démontrée par l'association du remplacement de la proline avec le CAIS. Cependant, le phénotype de certaines autres mutations pourrait bien être corrélé avec les observations *in vitro*. La substitution Asn756Ser a entraîné une réduction de 62 % du potentiel de transactivation de l'AR, ce qui s'est traduit par une oligozoospermie sévère. De même, la substitution Met886Val a entraîné une réduction de 50 % du potentiel de transactivation de l'AR, entraînant une oligozoospermie sévère (Ghadessy *et al.*, 1999).

Dans une étude élaborée par Singh *et al.* (2006), la région codante complète du gène AR a été séquencée chez un total de 399 hommes infertiles, dont 277 azoospermiques, 100 oligozoospermiques et 22 oligoteratozoospermiques. L'étude n'a révélé aucune mutation du gène AR chez les individus infertiles, ce qui prouve que les mutations du gène AR pourraient contribuer à un très faible pourcentage d'infertilité.

#### **III.4. Le gène du récepteur de la progestérone et d'œstrogènes**

Dans une autre étude menée sur le récepteur à la progestérone, il a été montré que les protéines tronquée (PR-A) et normale (PR-B) sont toutes les deux exprimés dans le tissu testiculaire normal et celui montrant un arrêt de maturation des cellules germinales (Wallerand *et al.*, 2003). D'autre part, le récepteur aux œstrogènes est faiblement exprimé dans le tissu testiculaire montrant un arrêt de la maturation, et fortement dans le syndrome de Sertoli seules (Wallerand *et al.*, 2003)

### **IV. Polymorphismes**

#### **IV.1. Le gène MTHFR**

##### **IV.1.1. Polymorphisme MTHFR**

Le gène MTHFR a été identifié comme possédant 14 mutations rares associées à un déficit enzymatique sévère et une mutation commune C677T associée à un déficit enzymatique plus léger, comme l'a rapporté Goyette *et al.* (1994, 1996, 1998).

En 1995, sept mutations ont été signalées, six avec une substitution d'un seul acide aminé et une mutation de 50 sites d'épissage. Les substitutions homozygotes découvertes sont les suivantes : substitution de Pro en Leu à 764 pb, substitution de Thr en Met à 692 pb et substitution de Arg en Cys à 985 pb. Les autres mutations hétérozygotes composées signalées dans les exon 1, 5 et 6 étaient les suivantes : substitution de Cys par Arg, substitution de Arg par Glu et de Arg par Cys aux points : 1015, 167 et 1081 pb respectivement. La mutation du site d'épissage 50 a été identifiée comme une délétion de 59 pb entraînant la suppression de 19 acides aminés entre 653 et 939 pb (Goyette *et al.*, 1995). En 1996, cinq nouvelles mutations du gène MTHFR ont été signalées. Il s'agit de 4 mutations de mauvais sens et d'une mutation du site d'épissage 30. La mutation du site d'épissage 30 précédant 249 pb (249-1 pb) est une substitution dans le dinucléotide accepteur d'épissage (AG). Les mutations faux-sens comprennent la substitution de Gly en Val, de Leu en Pro, d'Arg en Pro et d'Arg en Cys à 458, 980, 164 et 1141 pb respectivement (Goyette *et al.*, 1996). Cependant, la substitution Ala à Val à 677 pb pour le gène MTHFR est une mutation courante qui a un effet délétère sur le métabolisme de l'homocystéine plasmatique, conduisant à Hyperhomocystéinémie et un faible taux de folate (Kang *et al.*, 1988).

#### **IV.1.2. Polymorphisme MTHFR C677T**

Le polymorphisme C677T est une mutation ponctuelle à la position 677 du gène MTHFR avec la substitution d'un nucléotide de cystéine par un nucléotide de thymine à cette position.

Cette mutation ponctuelle entraîne la substitution de l'alanine par la valine dans l'enzyme MTHFR (Rosenberg *et al.*, 2002). Le polymorphisme d'un seul nucléotide de ce gène réduit la thermostabilité de l'enzyme MTHFR, ce qui se traduit par une diminution de l'activité de l'enzyme à 37 °C ou plus.

L'activité de l'enzyme MTHFR chez les sujets homozygotes est de 50 à 60 % inférieure à 37°C et de 65% inférieure à 46°C par rapport aux témoins normaux non mutés (Kang *et al.*, 1988 ; Rozen, 1997). L'incapacité de l'enzyme MTHFR à catalyser la conversion du 5,10-méthylène-tétrahydrofolate en 5-méthyltétrahydrofolate conduit à l'augmentation des taux plasmatiques d'homocystéine chez les sujets homozygotes mutés.

Les sujets mutés homozygotes ont des taux d'homocystéine plus élevés, tandis que les sujets mutés hétérozygotes ont des taux d'homocystéine plus élevés. Les sujets mutés hétérozygotes ont des taux d'homocystéine légèrement élevés par rapport aux témoins normaux non mutés (Rozen, 1997).

### IV.1.3 Épidémiologie du polymorphisme MTHFR C677T

La prévalence du polymorphisme MTHFR 677C > T varie en fonction de l'ethnie et du lieu. La fréquence de l'allèle serait plus élevée chez les Italiens et les Hispanoles et plus faible chez les Noirs américains et en Afrique subsaharienne. La fréquence de distribution de l'homozygote 677C > T était la plus élevée chez les Hispanoles et les Italiens (Botto et Yang, 2000). Parmi les Européens, l'allèle homozygote était le plus élevé chez les Italiens et le plus bas chez les Allemands (Adams *et al.*, 1996 ; Bowen *et al.*, 1998 ; Markus *et al.*, 1997).

En Grande-Bretagne, le pourcentage d'homozygotie dans la population était d'environ 13. Parmi les Blancs hors d'Europe, les pourcentages de mutation homozygote variaient de 10 à 14% dans des pays comme le Canada, l'Amérique, le Brésil et l'Australie (Chen *et al.*, 1996 ; Ma *et al.*, 1996 ; Wilcken *et al.*, 1996). Les mutations homozygotes chez les Blancs hispaniques étaient de 21 % chez les Californiens et de 25 % chez les Colombiens (Camacho Vanegas *et al.*, 1998 ; Shaw *et al.*, 1998). Peu de données ont pu être trouvées sur la population asiatique. Seul le pourcentage de la population japonaise a été rapporté à 11% pour la mutation homozygote (Arinami *et al.*, 1997 ; Morita *et al.*, 1998 ; Nishio *et al.*, 1996). Un pourcentage nul a été trouvé pour l'homozygotie de la population d'Afrique sub-saharienne (Pepe *et al.*, 1998 ; Schneider *et al.*, 1998). Pour les Noirs vivant en Amérique et au Brésil, la fréquence de l'homozygotie était très faible (1 ou 2% seulement) (Arruda *et al.*, 1998 ; Dilley *et al.*, 1998 ; Stevenson *et al.*, 1997) .

En ce qui concerne la prévalence de l'âge une étude japonaise a rapporté une fréquence d'homozygotie plus faible pour la mutation du gène MTHFR chez les personnes âgées de plus de 80 ans (7 %) par rapport aux groupes d'âge plus jeunes : 55-79 ans (14 %) et 14-55 ans (19 %) (Matsushita *et al.*, 1997).

### IV.2. Le gène POLG

Jusqu'à 10 % des couples souffrent de problèmes d'infertilité. Bien que des facteurs environnementaux puissent contribuer à ce chiffre élevé, la compréhension de la base génétique de l'infertilité a fait l'objet d'une recherche active au cours de ces dernières années. Deux nouvelles causes génétiques d'infertilité masculine viennent d'être publiées dans Nature Genetics Kuroda-Kawaguchi et al. montrent que des délétions dans la région AZF du chromosome Y résultent d'une recombinaison homologue illégale . Dans la seconde étude, Rovio et al (2000). montrent qu'un allèle inhabituel d'un locus mitochondrial (POLG) est associé à une fonction défectueuse des spermatozoïdes.

Le lien entre POLG et l'infertilité masculine a fait l'objet de la deuxième étude. Rovio et al (2000). ont montré que l'allèle le plus courant de POLG , qui contient une répétition microsatellite CAG à dix copies microsatellite à dix copies, est présent dans les populations humaines à une fréquence très élevée, peut-être en raison de la sélection. Ils ont également montré que l'allèle commun est absent chez les hommes hommes présentant certaines anomalies du sperme et que la répétition microsatellite POLG qu'ils portent est de longueur variable. Les spermatozoïdes étant très mobiles, il a été proposé que les défauts mitochondriaux pourraient être à l'origine de l'infertilité masculine s'ils réduisaient les niveaux d'énergie disponibles pour les spermatozoïdes . Rovio et al (2000). suggèrent qu'une polymérase mitochondriale sous optimale de la polymérase mitochondriale pourrait provoquer une accumulation de mutations mitochondriales qui, à leur tour, pourraient affecter la fonction des spermatozoïdes

#### **IV.3. DAZL**

DAZL est l'homologue du gène autosomique alternatif DAZ Y, exprimant encode une protéine de liaison à l'ARN dans les cellules germinales. Deux polymorphismes mononucléotidiques (SNP) dans l'exon 2 (A260G) et l'exon 3 (A386G) Ils ont été rapportés dans le gène DAZL (Ferlin *et al.*, 2006).

#### **IV.4. FSHR**

L'interaction entre la FSH et le récepteur de la FSH (FSHR) est importante pour ovogénèse et spermatogénèse normale. Plus récemment, un seul polymorphisme les nucléotides (SNP) ont été attribués aux gènes FSHR (Ferlin *et al.*, 2006).

#### **IV.5. Récepteur d'œstrogènes alpha**

La réponse physiologique aux œstrogènes est médiée par deux isoformes fonctionnelles du même récepteur (ER alpha et ER bêta), codées par deux gènes distincts. Une association entre le polymorphisme ER alpha et l'infertilité masculine est suggérée. ER alpha possède plusieurs régions polymorphes. Les plus étudiées sont les polymorphismes des sites des enzymes de restriction PvuII et XbaI au niveau de l'intron 1 ; les éléments répétés variables (TA) ne dans la région du promoteur, et un polymorphisme C / G au niveau du codon 325 dans l'exon 4. Dans une étude grecque, une association a été trouvée pour le variant intronique XbaI mais pas pour PvuII (Kukuvitis *et al.*, 2002), tandis qu'en Espagne, une association a été trouvée uniquement pour le polymorphisme PvuIII . Une étude japonaise analysant l'exon 4 a rapporté une différence significative dans la distribution des fréquences alléliques entre les hommes azoospermiques et les témoins (Suzuki *et al.*, 2002). Enfin, le polymorphisme (TA) ne semble avoir un impact sur la concentration en

spermatozoïdes, bien que leurs fréquences soient identiques chez les patients infertiles et les témoins (Guarducci *et al.*, 2006).

## **V. L'épigénétique**

### **V.1. ROS et les dommages d'ADN**

Ces dernières années, il a été reconnu que la fonction du sperme change généralement avec le stress oxydatif dû à un excès d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Les spermatozoïdes humains sont très sensibles aux dommages causés par les ROS en raison de leur capacité de défense antioxydante limitée. Des niveaux élevés de ROS peuvent être détectés dans le sperme de 25-40% des hommes infertiles (Samplaski *et al.*, 2010).

# **Cinquième chapitre :**

## **Traitement**

## I. Les médicaments

### I.1. Les antibiotiques

Les antibiotiques sont utilisés pour le traitement de l'annexite masculine :

- En monothérapie de la prostatite selon les tests de sensibilité, c'est-à-dire les tétracyclines, doxycycline, érythromycine, cotrimoxazole (triméthoprim + sulfaméthoxazole), etc.

On utilise aussi les inhibiteurs de la gyrase (ofloxacin, norfloxacin, ciprofloxacine), pendant 2 à 3 semaines (Schill, 1986) ;

- En combinaison avec un médicament antiphlogistique dans les maladies inflammatoires de l'épididyme (Haidl et Schill, 1991).

### I.2. Antiphlogistiques

Dans les maladies inflammatoires de l'épididyme où les macrophages sont impliqués, un traitement antiphlogistique non stéroïdien est recommandé en plus du traitement antibiotique afin de prévenir les occlusions locales et l'induction de phénomènes d'immunité locale (Haidl, 1990). L'indication d'un traitement antiphlogistique supplémentaire est étayée par des études portant sur des infections épididymaires à *Escherichia coli* induites expérimentalement chez le rat. Après quelques jours, aucun agent pathogène n'a pu être identifié ; cependant, de nombreux leucocytes et macrophages ont été trouvés (Weidner *et al.*, 1989). Par ailleurs, un traitement antiphlogistique non stéroïdien est indiqué pour les patients présentant des lésions testiculaires inflammatoires.

Barkay *et al* (1984) ont observé une amélioration de la numération et de la mobilité des spermatozoïdes après administration d'indométhacine et de kétoprofène pendant 60 jours. Les médicaments antiphlogistiques diclofénac, indométhacine et aspirine sont utilisés pendant 2 à 6 semaines (Barkay *et al.*, 1984 ; Schroeder-F'inckh 2 *et al.*, 1986).

### I.3. Captopril

Le traitement par le captopril a été décrit par Parsch et Schill en 1988 comme un moyen alternatif ou additif d'interférer avec le système des kinines. Le captopril inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA, c'est-à-dire la kininase II) et améliore ainsi les niveaux de kinine dans la sécrétion des organes génitaux mâles.

Dans une comparaison de captopril 50 mg vs placebo (n = 58) pendant 3 mois, une augmentation significative du nombre de spermatozoïdes a été observée chez les hommes souffrant d'oligozoospermie et d'asthénozoospermie, ce qui peut indiquer une implication possible du système angiotensine dans la régulation paracrine de l'ovulation. Les contre-

indications au traitement par captopril sont les maladies testiculaires ou annexielles inflammatoires (Haidl et Schill, 1991).

#### **I.4. Kétotifène**

Le kétotifène est un mastocyte utilisé dans le traitement de suivi des maladies inflammatoires de l'épididyme en raison de l'augmentation du nombre de mastocytes dans ces processus (Behrendt *et al.*, 1981). En outre, le kétotifène est indiqué dans les inflammations testiculaires avec un nombre accru de cellules interstitielles et de mastocytes. Nombre accru de mastocytes interstitiels et mastocytes interstitiels et péri tubulaires mis en évidence par biopsie.

En raison de la lassitude, le traitement est poursuivi avec 1 mg administré par voie orale au coucher (Hofmann *et al.*, 1982 ; Schill *et al.*, 1986).

#### **I.5. Corticostéroïdes**

Le traitement immunosuppresseur par corticostéroïdes à dose moyenne est la thérapie de choix dans l'orchite auto-immune de bas grade, dont le tableau clinique est déterminé par l'histologie. Auto-immune de bas grade, un tableau clinique qui est déterminé par l'examen histologique des échantillons de tissus (Hofmann et Kuwert, 1979).

Il existe différents schémas de traitement des anticorps antispermatozoïques ; dans la plupart des cas, il s'agit d'un traitement à court terme, Dans la plupart des cas, l'administration à court terme de fortes doses de méthylprednisolone est recommandée (96 mg/jour pendant 7 jours, 3 semaines avant la date calculée de l'ovulation) (Bain *et al.*, 1982 ; Shulman et Shulman, 1982). Cependant, d'autres auteurs ont mis en doute l'efficacité des stéroïdes en présence d'anticorps antispermatozoïdes et recommandent donc la fécondation *in vitro* (Hinting *et al.*, 1989).

#### **I.6. Pentoxifylline**

Des études *in vivo* et *in vitro* ont montré que la pentoxifylline, un dérivé de la méthylxanthine, peut augmenter la mobilité et le nombre de spermatozoïdes (Schill, 1986).

Le mode d'action suggéré est que la pentoxifylline interfère avec le métabolisme de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) en inhibant la phosphodiesterase et en augmentant ainsi l'AMPc dans les spermatozoïdes (Schutte, 1989).

#### **I.7. Zinc**

Le traitement de les troubles de la fertilité masculine dus au zinc peuvent être traités en association avec le kétotifène dans les indications mentionnées ci-dessus, car la carence en zinc peut nuire à la maturation et à la motilité des spermatozoïdes et on pense qu'elle

stimulerait l'immunité d'une manière encore inconnue (Chvapil,1973 ; Hofmann,1988 ; Srivastava *et al.*, 1983).

Le zinc peut également être administré en cas de forte exfoliation des cellules immatures de la spermatogenèse; le cytoplasme des cellules exfoliées est abondant en zinc qui est normalement réabsorbé au niveau intratesticulaire mais qui est perdu par l'exfoliation (Kruczynski et Passia, 1986).

En outre, le zinc est indiqué dans le traitement des dysfonctionnements sécrétoires de la prostate et des glandes vésiculaires (Hofmann, 1988) ; il est administré sous forme d'aspartate de zinc à raison de 50 mg deux fois par jour pendant 3 à 6 mois (Kynaston *et al.*, 1988) ont observé une amélioration significative de la motilité des spermatozoïdes chez 33 patients souffrant d'asthénozoospermie idiopathique et/ou d'oligozoospermie idiopathique après l'administration de 220 mg de sulfate de zinc deux fois par jour pendant 3 mois (Haidl et Schill, 1991).

### **I.8. Sympathomimétiques et anticholinergiques**

En cas d'éjaculation rétrograde ou d'aspermie de transport due à un défaut d'émission, par exemple à la suite d'une lymphadénectomie rétropéritonéale ou d'un diabète sucré, un traitement a-sympathomimétique et anticholinergique peut être utile. Les médicaments suivants peuvent être administrés : midodrine 5 à 15 mg par voie intraveineuse, imipramine 25 à 75 mg par voie orale, ou bromphénirala durée du traitement selon les besoins, la durée du traitement selon les besoins (Schill, 1986).

### **I.9. Tocophérol (Vitamine E)**

Le traitement des troubles de la fertilité masculine par l'antioxydant tocophérol, tel qu'il a été pratiqué par le passé, fait à nouveau l'objet de discussions (Engel *et al.*, 1985).

On sait que les spermatozoïdes peuvent être endommagés par la peroxydation des phospholipides endogènes, ce qui entraîne une diminution de leur mobilité (Engel *et al.*, 1985).

En 1985 Engel et ses collègues ont observé une amélioration de la mobilité des spermatozoïdes chez des patients souffrant d'asthénozoospermie après l'administration orale de 300 à 600 mg de tocophérol par jour pendant 6 semaines.

Aitken et Clarkson en 1988 ont rapporté que l'influence néfaste de la centrifugation sur la membrane des spermatozoïdes pendant la préparation du sperme était réduite par l'ajout de tocophérol au milieu de culture. En outre, une amélioration significative de la fusion spermatozoïde-ovocyte a été observée lors de l'ajout de tocophérol (Haidl et Schill., 1991).

### I.10. Préparations d'hormones

Comme mentionné ci-dessus, les troubles de la fertilité dus à l'hypogonadisme hypogonadotrophique sont rarement observés par l'andrologue. Dans ces cas, l'administration pulsatile de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH) a récemment été ajoutée au traitement de substitution bien établi par les gonadotrophines humaines ou l'énanthate de testostérone. Les schémas de traitement suivants sont utilisés :

Gonadotrophines humaines : initialement 2500U heG par voie intramusculaire deux fois par semaine pendant 4 à 6 semaines, puis en combinaison avec 75 à 100U hMG par voie intramusculaire 2 à 3 fois par semaine pendant 3 à 24 mois (Schill et Michalopoulos., 1984).

Testostérone : substitution de la carence en testostérone par 250 mg d'énanthate de testostérone par voie intramusculaire toutes les 3 à 4 semaines, ou administration orale de 120 à 160 mg d'énanthate de testostérone par jour (Schill et Michalopoulos., 1984).

GnRH : administration sous-cutanée pulsatile d'environ 50 mg de GnRH par kg de poids corporel chaque 2 heures (Wagner et Filicori., 1987).

Pour le traitement de l'hyperprolactinémie extrêmement rare qui peut induire une oligozoospermie, l'administration orale de bromocriptine à raison de 2,5 à 10 mg/jour est recommandée (Segal *et al.*, 1976).

En outre, le traitement hormonal est utile dans les cas suivants. Dans les maladies testiculaires légères à modérément sévères qui ne sont pas dues à une inflammation, un traitement par l'antiœstrogène tamoxifène pendant 6 à 9 mois peut être utilisé. Les anti-œstrogènes comme le tamoxifène et le clomifène stimulent indirectement la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH) en bloquant les récepteurs des œstrogènes et de la testostérone dans l'hypothalamus, ce qui entraîne une augmentation de la libération de la GnRH (Comhaire, 1976).

Un effet direct du tamoxifène sur la spermatogenèse en interférant avec les récepteurs testiculaires d'œstrogènes a également été évoqué (Schill et Schillinger, 1987).

Contrairement au tamoxifène, le clomifène est indiqué pour les troubles testiculaires plus graves, représentant une thérapie de rebond « légère ». Cet effet se produit après l'arrêt du traitement et se maintient pendant 2 à 4 mois. En plus de son effet anti-œstrogène, le clomifène a une composante œstrogène qui doit être prise en compte lors d'un traitement à long terme. Le dosage du clomifène est de 20 mg/jour pendant 6 mois (Schill et Michalopoulos, 1984).

Une thérapie combinée avec le kétotifène est recommandée dans les maladies inflammatoires (Schroeder-Finckh *et al.*, 1986).

L'utilisation d'androgènes (mesterolone, testostéromoi undecanoate) est tout à fait raisonnable dans les cas de troubles épидидymaires non inflammatoires et de perturbation de la sortie des spermatozoïdes. Les androgènes peuvent être administrés aux patients souffrant d'un dérèglement végétatif en plus des mesures de soutien, par exemple l'entraînement autogène (Hofmann, 1988).

En dehors d'une étude en double aveugle dans laquelle une amélioration des paramètres du sperme a été démontrée chez des patients atteints d'oligozoospermie (Pusch, 1989), les effets des androgènes dans les cas de lésions testiculaires graves sont controversés (Schutte, 1989).

En cas de polyzoospermie, une thérapie de rebond de la testostérone peut être effectuée avec 250 mg par voie intramusculaire deux fois par semaine jusqu'à ce que l'azoospermie soit atteinte (environ 6 à 12 semaines); ensuite, le médicament est arrêté (1986a).

L'effet des inhibiteurs de l'aromatase de la testostérone qui bloquent la conversion de la testostérone en estradiol et celle de l'androsténone en estrone, a également été étudiée. Les résultats des études disponibles sont controversés, démontrant soit une augmentation du nombre de spermatozoïdes, soit une absence d'effet (Schill *et al.*, 1987 ; Schutte, 1989). Des inhibiteurs de l'aromatase très efficaces sont en cours de développement (Haidl *et Schill*, 1991).

### **I.11. Prostaglandines**

Les études animales ont montré que les prostaglandines augmentent la contractilité de la tunique albuginée et qu'elles ont un effet bénéfique sur la sortie des spermatozoïdes a été décrit par Hofmann en 1988.

Pendant 10 à 14 jours ; une période de traitement plus longue n'est pas recommandée, afin d'éviter un effet délétère des prostaglandines sur la spermatogenèse (Abbatiello *et al.*, 1975). Les contre-indications aux prostaglandines sont les maladies inflammatoires testiculaire et annexielle, comme dans le cas de la kallikréine et du captopril (Haidl *et Schill*, 1991).

En revanche, les inhibiteurs de la prostaglandine comme agents antiphlogistiques sont utilisés d'une manière complètement différente (Barkay *et al.*, 1984). Spermie après administration de 220 mg de sulfate de zinc deux fois par jour pendant 3 mois (Haidl *et Schill*, 1991).

## II. Chirurgie

### II.1. Procédures pour optimiser la spermatogenèse

#### II.1.1. Varicocélectomie

La varicocèle est une entité urologique extrêmement fréquente causée par la dilatation anormale du plexus pampiniforme dans le scrotum, qui modifie l'environnement scrotal et peut avoir de multiples effets négatifs sur la fonction testiculaire, ce qui peut contribuer à la subfertilité, à l'inconfort scrotal et à l'hypogonadisme (Lomboy et Coward, 2016 ; Machen et Sandlow, 2019). On trouve des varicocèles chez environ 15 % des hommes, avec des taux qui augmentent jusqu'à 35 % des hommes souffrant d'infertilité primaire et jusqu'à 80 % des hommes souffrant d'infertilité secondaire. Il s'agit de la pathologie la plus fréquente chez les hommes subfertiles (Shiraishi *et al.*, 2012 ; Masson et Brannigon, 2014). Actuellement, toutes les interventions sont axées sur la prise en charge de ce dysfonctionnement veineux et sur l'amélioration du micro-environnement du testicule. Les indications courantes pour le traitement des varicocèles comprennent la diminution du nombre, de la mobilité et de la morphologie des spermatozoïdes associée à l'infertilité.

Le traitement est également raisonnable pour l'inconfort et la douleur liés à la varicocèle (Cho *et al.*, 2019). Plus d'informations les applications controversées de la varicocélectomie comprennent le traitement de l'azoospermie, l'hypogonadisme et l'augmentation de la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes (Lipshultz *et al.*, 2019).

Le traitement chirurgical des varicocèles a été décrit pour la première fois au 19<sup>ème</sup> siècle, et depuis, la médecine a fait des progrès significatifs dans le traitement et la prise en charge des varicocèles. Bien qu'il existe des options de traitement vasculaire radiographique, ce manuscrit se concentrera sur les interventions chirurgicales et les progrès récents. En général, les approches chirurgicales disponibles sont les suivantes : rétropéritonéale haute, laparoscopique, inguinale et sous-inguinale (Pagani *et al.*, 2019 ; Johnson et Sandlow, 2019). Bien que chaque approche ait ses avantages et ses complications, il a été démontré que l'approche microscopique sous-inguinale présentait les taux les plus faibles de récurrence et de développement d'hydrocèle (Wang *et al.*, 2015). Bien que les applications et les indications des varicocélectomies aient été élargies, l'approche chirurgicale reste fondamentalement la même, avec l'objectif de minimiser l'accumulation veineuse autour du testicule. Toutefois, la technique chirurgicale a récemment fait l'objet de quelques avancées et modifications.

L'une des complications les plus redoutées de la varicocélectomie est l'atteinte de l'irrigation artérielle du testicule. Outre une dissection méticuleuse, l'utilisation de

l'échographie Doppler est devenue un outil standard pour identifier et préserver les artères testiculaires. L'utilisation de l'angiographie peropératoire au vert d'indocyanine (ICGA) peut également jouer un rôle dans la prévention de cette complication redoutée. Koike et ses collègues Ont montré que l'utilisation de l'ICGA augmentait le nombre d'artères préservées. Cette approche s'est avérée efficace à la fois pour les approches laparoscopiques et microscopiques (Kurihara *et al.*, 2019 ; Tomita *et al.*, 2017 ; Teng *et al.*, 2020).

Des progrès ont également été réalisés dans la technologie utilisée pour réaliser la varicocélectomie. Le développement récent d'un vidéomicroscope opératoire 4K3D offre aux chirurgiens une plateforme actualisée pour réaliser les varicocélectomies. Ramasamy et ses collègues Ont montré que cette nouvelle technologie permettait de réduire les temps opératoires et la fatigue du chirurgien. Elle présente également un avantage en termes de coût par rapport à la plateforme robotique DaVinci ( Best *et al.*, 2020 ).

La varicocélectomie est une intervention courante aux indications multiples. Bien que les objectifs principaux et la technique générale de l'intervention restent les mêmes, les urologues continuent d'adopter de nouvelles technologies pour améliorer à la fois la chirurgie et les résultats pour les patients.

## **II.2. Procédures pour optimiser le sperme dans l'éjaculat**

### **II.2.1. Traitement de l'obstruction du canal éjaculateur**

L'obstruction du canal éjaculateur (EDO) est une cause bien définie d'infertilité chez l'homme, représentant jusqu'à 5 % des cas d'azoospermie obstructive, L'EDO peut être partielle ou complète, et les patients peuvent présenter un éventail de symptômes allant de l'oligoasthénospermie à l'azoospermie. Un pH du sperme bas ou bas-normal, un volume d'éjaculat bas ou bas-normal, une hématospermie et une azoospermie. Une hématospermie ou une douleur à l'éjaculation (Avellino *et al.*, 2019).

L'EDO peut être causée par une obstruction anatomique congénitale ou iatrogène, ou par une obstruction fonctionnelle due à un défaut de péristaltisme de la vésicule séminale ou à une absence d'émission (Avellino *et al.*, 2019 ; Font *et al.*, 2017).

La résection transurétrale (TURED) est l'un des piliers du traitement de l'EDO depuis les années 1970 (Farley et Arnes, 1973 ), et la technique de cette intervention a très peu changé au cours des dernières décennies, à l'exception des progrès réalisés dans le domaine de l'équipement endoscopique. Une échographie transrectale (TRUS) peut être réalisée au début de l'intervention afin d'évaluer la dilatation des vésicules séminales, les structures kystiques et d'aspirer les spermatozoïdes des vésicules séminales en vue de leur

cryopréservation dans le cadre de futures techniques de procréation assistée (ART). Au moment de l'examen TRUS, les vésicules séminales peuvent être injectées avec de l'indigo carmin pour faciliter la résection transurétrale et confirmer la perméabilité des canaux éjaculatoires. Un résectoscope est ensuite inséré dans l'urètre et les canaux éjaculateurs sont réséqués au niveau du verumontanum à l'aide d'un électrocautère à courant de coupe pur.

La coagulation est évitée pour minimiser le risque d'EDO iatrogène. La résection est effectuée jusqu'à ce qu'un efflux d'indigo carmin soit constaté. Les complications consécutives à la TURED sont fréquentes, jusqu'à 26 % des cas, et comprennent le plus souvent un reflux d'urine dans les canaux avec épiphémorragies subséquentes, des gouttes d'urine ou une obstruction secondaire. Une revue récente de 57 publications a montré que le TURED entraîne un taux de grossesse spontanée de 12,5 à 31 %, avec une amélioration de 59 à 94 % des paramètres du sperme. On a constaté une augmentation du volume de l'éjaculat dans 90,5 % des cas, une amélioration de la numération des spermatozoïdes chez 50 % des patients, un retour des spermatozoïdes dans l'éjaculat chez 60,5 % des patients azospermiques et un retour à la normale des paramètres du sperme chez 38 % des patients (Avellino *et al.*, 2019).

D'autres méthodes de prise en charge de l'EDO ont également été décrites. Les canaux éjaculatoires peuvent être dilatés à l'aide de ballons angiocathéters, en avançant un fil antégrade dans les vésicules séminales sous guidage TRUS jusqu'à ce que le fil soit visualisé émanant des canaux éjaculatoires par cystourethroscopie, puis en faisant passer le dilateur à ballonnet sur le fil et à travers la sténose (Jarow et Zagorial, 1995 ; Kayser *et al.*, 2012). On peut également avoir recours à la vésiculoscopie séminale rétrograde. Elle consiste à introduire un urétéroscope souple dans les canaux éjaculateurs à la fois pour une dilatation passive et pour rechercher des calculs ou d'autres causes anatomiques d'obstruction. Les complications de la vésiculoscopie sont rares, mais la resténose est fréquente. Malgré des taux de récurrence élevés, la dilatation des canaux éjaculatoires peut être une bonne option pour permettre un retour temporaire et adéquat des spermatozoïdes dans l'éjaculat afin de permettre une conception naturelle. Une étude rétrospective de la vésiculoscopie séminale pour la dilatation du canal éjaculatoire a montré que 90 % des patients avaient un retour des spermatozoïdes dans l'éjaculat dans les 12 mois (Wang *et al.*, 2012).

Les premiers résultats de l'étude de la vésiculoscopie pour la dilatation de l'EDO ont été prometteurs, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour évaluer les

résultats à long terme de cette procédure. Si l'EDO est due à des kystes prostatiques, utriculaires, du canal de Muller ou du canal de Wolff, le kyste peut être aspiré ou réséqué pour lever l'obstruction. L'aspiration des kystes guidée par TRUS a été rapportée comme permettant le retour des spermatozoïdes dans l'éjaculat dans certaines séries (Graff *et al.*, 2018).

### II.2.2. Reconstruction

Les inversions de vasectomie sont pratiquées depuis plus de 100 ans, avec des améliorations significatives des taux de perméabilité avec l'avènement des techniques microchirurgicales dans les années 1970 (Savage *et al.*, 2020). Les taux de perméabilité à la suite d'une vasovasostomie sont d'environ 72 à 98 %, selon la définition de la perméabilité (Namekawa *et al.*, 2018). Cependant, depuis les années 1970, peu de modifications ont été apportées à la technique chirurgicale, avec peu d'impact sur les taux de grossesse et de perméabilité. Historiquement, la vasovasostomie a été décrite pour la première fois en utilisant une technique de fermeture à double couche, en réapproximant la muqueuse dans la première couche à l'aide de sutures en nylon 10-0 et en fermant la musculuse dans la deuxième couche à l'aide de sutures en nylon 9-0. Bien que la fermeture en deux couches soit encore utilisée dans de nombreuses pratiques, une approche modifiée en une seule couche a été décrite entre la fin des années 1970 et le début des années 1980, dans laquelle les extrémités vasales sont réapproximées à l'aide de sutures en nylon 9-0 sur toute l'épaisseur de la circonférence, avec des sutures séromusculaires supplémentaires placées si nécessaire pour créer une anastomose étanche (Sharlip, 1981). Des études ont montré qu'une fermeture modifiée en une couche présentait des taux de perméabilité et de grossesse similaires, avec des temps opératoires plus courts et des coûts associés plus faibles par rapport à la technique standard à deux couches, et c'est pourquoi la fermeture modifiée en une couche est largement utilisée aujourd'hui (Sharlip, 1981 ; Nyame *et al.*, 2016). Une approche transseptale croisée a été décrite peu après comme une option pour la reconstruction chez des patients sélectionnés, tels que ceux présentant une obstruction distale irréparable d'un canal déférent et un testicule controlatéral non fonctionnel (Lizza *et al.*, 1985). Dans ces cas, un vasogramme est réalisé pour confirmer une obstruction vasculaire distale ipsilatérale au testicule fonctionnel normal, et un vas normal du côté contralatéral. Le canal controlatéral est sectionné aussi près que possible du testicule. Le canal ipsilatéral est sectionné le plus distalement possible, tunnelisé à travers le septum scrotal et anastomosé au segment controlatéral. Les taux de perméabilité et de

grossesse sont respectivement de 50 et 25 %, et cette approche continue d'être décrite (Lizza *et al.*, 1985 ; Korkes et Neves, 2019).

Une vasovasostomie transseptale croisée a également été rapportée, dans le cas d'un testicule contralatéral testicule controlatéral normal où le canal patent n'est pas transecté (Liang *et al.*, 2019). Liang et al ont rapporté des taux de perméabilité de 75 % chez un petit nombre de patients utilisant cette technique. Cette technique a également permis d'améliorer les paramètres du sperme lors de la vasovasostomie transseptale croisée en même temps qu'une vasovasostomie ou une vasoépidymostomie. Cependant, la taille de leur échantillon était faible et le suivi n'a duré que 12 mois, il est donc difficile de déterminer les résultats à long terme après ces procédures reconstructives complexes et les taux d'éventuelles complications à long terme, telles que la resténose. Bien qu'il soit intéressant de constater que la perméabilité et les spontanées sont possibles avec ces approches, des travaux doivent être menés pour établir les résultats à long terme et comprendre les coûts par rapport aux bénéfices de l'augmentation du temps opératoire et des compétences techniques requises pour ces reconstructions complexes.

Depuis l'introduction du robot opératoire dans le domaine de l'urologie, l'intérêt s'est porté sur l'élargissement de l'utilisation du robot dans le domaine de l'urologie d'étendre l'utilisation du robot à des indications non-laparoscopiques, en raison de sa capacité à améliorer la visualisation grâce à un champ de vision agrandi en trois dimensions et une plateforme ergonomique stable. Compte tenu des défis techniques et de la courbe d'apprentissage associés aux techniques de reconstruction microchirurgicale, les urologues ont étudié l'utilité de la plateforme d'opération robotisée et le débat se poursuit sur les avantages et les inconvénients de l'utilisation de la plateforme robotique dans ce domaine (Chan *et al.*, 2018). Dans certaines situations, le robot peut être indiqué pour les procédures de reconstruction masculine, comme chez les patients présentant une obstruction vasculaire au niveau de l'anneau inguinal interne ou intra-abdominale. En outre, certaines études suggèrent qu'une inversion de vasectomie robotisée présente des taux de perméabilité et de grossesse plus élevés avec une durée opératoire plus courte dans certains cas (Parekattil *et al.*, 2012). Cependant, en raison des coûts élevés associés à la plateforme robotique et des améliorations équivoques des résultats, l'utilisation systématique du robot opératoire comme substitut au microscope opératoire dans les mains d'un microchirurgien ayant reçu une formation n'est pas recommandée à l'heure actuelle. Hormis des changements mineurs dans la technique, comme l'introduction de la technique de vasoépididymostomie par intussusception longitudinale à deux sutures, qui a montré des taux d'échec plus faibles et

des tendances vers des taux de perméabilité plus élevés pour la vasoépididymostomie (Schiff *et al.*, 2005) , il n'y a pas eu peu de progrès techniques ou d'appareils ont été réalisés au fil des ans afin d'améliorer les résultats associés à l'inversion de la vasectomie. À cet égard, Savage et ses collègues ont récemment décrit une nouvelle technique de suture pour remédier à une complication de la vasovasostomie observée dans leur centre de référence tertiaire. Ce groupe a noté que la majorité des échecs de vasovasostomie renvoyés pour une nouvelle intervention chirurgicale étaient dus à la séparation des vaisseaux. de la séparation des vaisseaux. Pour tenter de réduire les taux d'échec, une fois la vasovasostomie standard à deux couches, des sutures de renforcement supplémentaires ont été placées dans le tissu périvasal afin de ramener la vasodilatation à sa position initiale. dans le tissu périvasal pour amener les extrémités vasales en parallèle l'une par rapport à l'autre, afin de réduire la tension de l'anastomose. Ce groupe a comparé 30 hommes ayant subi la technique de suture renforcée à 39 hommes ayant subi une vasovasostomie traditionnelle à deux couches sur une période de 5 ans. Les patients ayant reçu des sutures renforcées présentaient des taux significativement plus élevés de retour des spermatozoïdes dans l'éjaculat, défini comme étant plus de 0 spermatozoïde à tout moment de l'analyse du sperme (92,9 contre 64,9 %,  $P < 0,01$ ), avec des pourcentages significativement plus élevés de patients atteignant plus de 15 millions de spermatozoïdes/ml (82,1 contre 44,4 %,  $P < 0,01$ ) (Savage *et al.*, 2020). Bien que les auteurs reconnaissent les limites de leurs résultats, notamment la courte durée du suivi et les données limitées sur les résultats de la grossesse, leurs suggèrent que les résultats de l'inversion de la vasectomie peuvent être optimisés par la mise en place de sutures de renforcement supplémentaires afin de réduire davantage la tension de l'anastomose.

### **II.3. Récupération du sperme**

#### **II.3.1. Aspiration épидидymaire du sperme**

Depuis le développement des techniques d'assistance à la procréation, le prélèvement de spermatozoïdes est un élément crucial de la boîte à outils du spécialiste de l'infertilité. L'aspiration microchirurgicale de spermatozoïdes épидидymaires (MESA) est la procédure de référence pour le prélèvement de spermatozoïdes, avec un taux de prélèvement de spermatozoïdes supérieur à 95 %, et c'est la méthode préférée car elle permet d'obtenir des millions de spermatozoïdes mobiles avec peu ou pas de contamination sanguine (Bernie *et al.*, 2013 ; Janzen *et al.*, 2000).

Les patients sont généralement placés sous anesthésie générale, bien qu'une anesthésie régionale soit possible. L'incision peut être verticale ou horizontale à travers la peau et la dissection se fait vers le bas à travers le fascia de Dartos et la tunique vaginale.

Le testicule et l'épididyme sont ensuite dégagés et inspectés. Le chirurgien doit rechercher des tubules dilatés contenant un liquide doré semi-translucide. Dans le capuchon épидидymaire (Bernie *et al.*, 2013). La tunique épидидymaire sus-jacente est incisée avec soin en utilisant méticuleusement l'électrocautère bipolaire pour maintenir l'hémostase.

Pour maintenir l'hémostase. Un micro-couteau ophtalmique est utilisé pour ponctionner nettement les tubules épидидymaires dilatés. Le liquide est alors exprimé à partir des tubules et collecté. Le liquide doit être évalué en temps réel par l'équipe chirurgicale ou un embryologiste qualifié présent sur place. Si aucun spermatozoïde mobile n'est identifié dans l'échantillon, un nouveau tubule épидидymaire doit être localisé et incisé avec une nouvelle analyse microscopique. Une fois qu'un nombre suffisant de spermatozoïdes a été recueilli, le tubule épидидymaire est refermé à l'aide d'un électrocautère bipolaire et la tunique vaginale est fermée à l'aide d'une suture résorbable. Si les spermatozoïdes ne peuvent pas être prélevés par MESA, le chirurgien peut choisir de prélever les spermatozoïdes directement dans le testicule.

Les spermatozoïdes isolés par l'approche MESA sont supérieurs aux spermatozoïdes obtenus directement à partir du tissu testiculaire, avec des taux de grossesse ultérieurs de 92,9 contre 71,7 %, respectivement, et peuvent réduire la quantité de travaux de laboratoire supplémentaires nécessaires avant la cryoconservation (Hibi *et al.*, 2018).

### **II.3.2. Extraction de sperme testiculaire**

Le prélèvement de spermatozoïdes peut également être effectué directement à partir du testicule. L'extraction ouverte, historiquement appelée biopsie testiculaire ouverte, peut être bénéfique à la fois pour obtenir un diagnostic pathologique et pour obtenir des spermatozoïdes à des fins de reproduction. L'extraction de sperme testiculaire (TESE) est réalisée en exposant le testicule par une incision horizontale ou verticale de la peau du scrotum, en disséquant un ou les deux testicules, en pénétrant dans la tunique vaginale et en pratiquant une incision dans la tunique albuginée à l'aide d'un scalpel. Une dissection méticuleuse et une hémostase soignée à l'aide d'un électrocautère bipolaire doivent être mises en œuvre pour conserver un champ opératoire sans sang afin de minimiser la contamination du liquide testiculaire. Les tubules séminifères sont exposés par l'incision et retirés par une dissection fine. Le contenu des tubules est ensuite examiné au microscope. Si aucun spermatozoïde n'est observé, l'incision de la tunique albuginée est prolongée pour

révéler davantage de tubules et le processus est répété jusqu'à ce qu'un nombre suffisant de spermatozoïdes soit obtenu (Goldstein, 2016). Ce processus peut être grandement amélioré par l'utilisation d'un microscope chirurgical. Une extraction testiculaire microscopique de spermatozoïdes (micro-TESE ou m-TESE) permet au chirurgien de visualiser les tubules séminifères dilatés de couleur jaune, dont on pense qu'ils présentent des taux plus élevés de récupération des spermatozoïdes (la prise en charge de l'azoospermie obstructive, 2019). En outre, les taux de récupération peuvent être plus élevés lorsque le volume testiculaire est supérieur à 12,5ml (Corona *et al.*, 2019).

Bien que la technique d'extraction testiculaire de spermatozoïdes ait peu évolué au fil du temps, hormis les avantages offerts par le microscope opératoire, les urologues continuent de chercher des moyens de prédire la réussite de l'extraction de spermatozoïdes et d'en optimiser les résultats. L'échographie est un outil qui a suscité un intérêt récent (William *et al.*, 2020)

Récemment démontré que l'échographie préopératoire du testicule en échelle de gris permettait de déterminer le diamètre tubulaire, avec un diamètre tubulaire supérieur à 250 mmol/l. étant en étroite corrélation avec la probabilité de récupérer des spermatozoïdes lors d'une micro-TESE, avec une sensibilité de 77 % et une spécificité de 81 %. En outre, l'échographie peut être utilisée pour déterminer le tissu testiculaire le plus susceptible de produire des spermatozoïdes lors d'une micro-TESE, avec un temps plus court pour le rehaussement initial et le pic de rehaussement, et une intensité de pic plus élevée étant des facteurs prédictifs positifs de la récupération des spermatozoïdes (Zhang, 2018).

L'utilisation de ces modèles peut faciliter le conseil avant l'intervention et la sélection des patients afin d'optimiser les taux de récupération des spermatozoïdes.

### **III. Les traitements des troubles de la fertilité masculine**

#### **III.1. Lorsque les spermatozoïdes sont bloqués dans les testicules**

Lorsque les spermatozoïdes ne peuvent passer des testicules aux vésicules qui contiennent le sperme, il est possible de les prélever sous anesthésie générale directement dans les testicules, de les congeler et de pratiquer une fécondation in vitro (FIV). Parfois, une petite intervention chirurgicale peut rétablir le passage et permettre aux spermatozoïdes de rejoindre le reste du sperme (Anonyme07, 2014)

#### **III.2. Lorsque les spermatozoïdes ont du mal à atteindre l'ovocyte**

Lorsque les spermatozoïdes ont du mal à atteindre l'ovocyte, par leur nature ou lorsque la glaire cervicale ne leur est pas favorable, il est possible de sélectionner les spermatozoïdes les plus « vaillants » à l'aide d'un test dit de migration-survie, effectué en laboratoire. Ce

test sélectionne environ un million de spermatozoïdes particulièrement actifs qui sont ensuite utilisés soit par insémination artificielle directement dans l'utérus, soit dans le cadre d'une fécondation in vitro (Anonyme08, 2014).

#### **IV. La chirurgie de l'infertilité masculine**

La chirurgie de l'infertilité masculine peut être :

- Curative, c'est-à-dire qu'elle répond à la pathologie d'origine de l'infertilité.
- Palliative, c'est-à-dire qu'il permet le prélèvement chirurgical de sperme ou de prégamètes (spermatides) pour la procréation médicalement assistée (PMA).

Pour les problèmes anatomiques, la chirurgie consiste généralement à restaurer des anomalies fonctionnelles pouvant affecter le sperme, le transport du sperme ou à traiter les varices testiculaires. En fait, la microchirurgie peut éliminer certaines obstructions des trompes dans les canaux déférents et l'épididyme qui empêchent la libre circulation des spermatozoïdes (Picault, 2020)

Le traitement chirurgical peut également traiter les problèmes de varicocèle. C'est une dilatation des veines du testicule qui réduit le nombre et la mobilité des spermatozoïdes. La chirurgie peut bloquer les veines dilatées.

# **Conclusion**

## **Conclusion**

La relation entre la génétique et l'infertilité masculine est maintenant reconnue. Si elle ouvre de nouvelles perspectives, en matière de recherche, on est encore loin des résultats qui ont été obtenus pour d'autres pathologies. Le fait que l'infertilité masculine n'engage pas le pronostic vital (comme la pathologie néoplasique) lui a certainement porté préjudice. Les microdélétions du chromosome Y représentent une des causes génétiques les plus fréquentes de l'infertilité masculine. Cette cause concerne plus précisément les azoospermies ou oligospermies sévères d'origine sécrétoire. Au sein du locus AZF, on distingue trois sous régions AZFa, AZFb et AZFc, ces régions jouent un rôle important dans la spermatogenèse.

Les délétions de l'une ou plusieurs de ces zones sont corrélées avec des troubles importants de la spermatogenèse. Ainsi que les anomalies du gène SRY jouent un rôle peuvent entraîner des anomalies de la spermatogenèse. Ces anomalies peuvent se manifester sous différentes formes, telles qu'un nombre réduit de spermatozoïdes (oligospermie), Une altération de la mobilité des spermatozoïdes (asthénospermie) ou une morphologie anormale des spermatozoïdes (téatospermie). Ces conditions peuvent avoir un impact significatif sur la fertilité masculine et augmenter le risque d'infertilité.

En outre, d'autres facteurs génétiques en dehors du gène SRY peuvent contribuer aux anomalies des spermatozoïdes et à la stérilité masculine. Il s'agit notamment de mutations ou de variations dans des gènes impliqués dans la spermatogenèse, la régulation hormonale et la fonction des spermatozoïdes. Des troubles génétiques tels que le syndrome de Klinefelter, les microdélétions du chromosome Y et les mutations du gène de la mucoviscidose peuvent également affecter la fertilité masculine.

Toutefois, il est important de noter que tous les cas d'infertilité masculine ne sont pas uniquement dus à des facteurs génétiques. Les influences environnementales, les choix de mode de vie, les déséquilibres hormonaux et d'autres facteurs non génétiques peuvent également jouer un rôle important dans la fertilité masculine.

# **Références bibliographiques**

- 1- Abbas N, Toublanc J, Boucekkine C, Toublanc M, Affara N, Job J, et al. A possible common origin of « Y-negative » human XX males and XX true hermaphrodites. *Hum Genet.* 1990 ;84 :356-60 pubmed
- 2- Adams M, Smith P, Martin D, Thompson J, Lodwick D, Samani N. Genetic analysis of thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for myocardial infarction. *QJM* 1996;89:437e44.
- 3- Arinami T, Yamada N, Yamakawa-Kobayashi K, Hamaguchi H, Toru M. Methylenetetrahydrofolate reductase variant and schizophrenia/depression. *Am J Med Genet* 1997;74:526e8.
- 4- Arruda V, Siqueira L, Goncalves M, von Zuben P, Soares M, Menezes R, et al. Prevalence of the mutation C677 > T in the methylene tetrahydrofolate reductase gene among distinct ethnic groups in Brazil. *Am J Med Genet* 1998;78:332e5.
- 5- Ashok, Agrwal, Suchil (2006). Prabakaran shyam allamaeni. Relationship between oxidative stress varicocele and infertility. *meta analysis.reprod biomed online.*12 :630-3.
- 6- Barboux S et al., Organisation génique du gène SRY. Le point sur le déterminisme du sex chez les mammifères .*Médecine/Science* 11 ; 531, 1995.
- 7- Bashin S., DE Kretser D.M., Baker H.W.G. : Pathophysiology and
- 8- natural history of male infertility. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994 ; 79 :
- 9- 1525-1529.
- 10- Bellve, A.R., et al., Spermatogenic cells of the prepuberal mouse. Isolation and morphological characterization. *J Cell Biol*, 1977. 74(1): p. 68-85.
- 11- Berthaut, Ravel, Fropsauc et al. (2008) .Cancer et procréation chez l'homme. *Médecine de la reproduction. Gynécologie endocrinologie.*10 (4) :255-264.
- 12- Bianchi, NO., Richard, SM., Pavicic, W. 2006. «Y chromosome instability in testicular cancer ». *Mutation Research*, 612(3),172-188.
- 13- Blanc, B., Bazon, M. (2002) .Stérilité collection stratégie Diagnostique et thérapeutique en gynécologie .Édition amettè : 19 –462.
- 14- Boudechiche,K., Rouibah, A. (2015) Génétique de l'infertilité masculine, recherche de micro-délétions du chromosome. Mémoire de master. Université des frères Mentouri, Constantine. 33 :16-23
- 15- Bowen D, Bowley S, John M, Collins P. Factor V Leiden (G1691A), the prothrombin 3'-untranslated region variant (G20210A) and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase (C677T): a single genetic test genotypes all three loci e determination of frequencies in the S. Wales population of the UK. *Thromb Haemost* 1998;79:949e54.
- 16- Brennan J, Capel B. One tissue, two fates : molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet* 5 : 509-21, 2004.
- 17- Butler, J. M., 2012. Chapter 13 – Y-Chromosome DNA Testing. *Advanced Topics in Forensic DNA Typing : Methodology*, 371-403.
- 18- Cabrol C, Kalhe W, Leonhardth, Platzer W. *Anatomie 2 viscères.* Edition française, 1979, p: 264-281
- 19- Camacho Vanegas O, Giusti B, Restrepo Fernandez C, Abbate R, Pepe G. Frequency of factor V (FV) Leiden and C677T methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations in Colombians. *Thromb Haemost* 1998;79:883e4.
- 20- Chen J, Giovannucci E, Kelsey K, Rimm E, Stampfer M, Colditz G, et al. A methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1996;56:4862e4.
- 21- Comhaire LH, Gagnaire JC, Rollet J, Lansac J. La stérilité masculine. *Cahiers médicaux ;* 1976 ,1 (23) : 1567- 1586.

- 22- Cooper, G.S.W., Miller, J.P., Pandey. (2007). The role of genetic factors in auto-immune disease. Implications for environmental research. *Environ Health Perspect.* 107(5) :693-700.
- 23- Cortel, Rudelli, C., Sapin, R., Bommeville, J.F., Bruw, T. (2007). Éthologie diagnosis of hyperprolctemia .68 : 98-108.
- 24- Daniela, N. (2021) Directrice scientifique d'Inovie Fertilité, a au Best of ASRM & ESHRE de Gédéon Richter Pharma GmbH: 1-30.
- 25- Delamare J, Delamare F, Gelis Malville E, Delemere L. Dictionnaire des termes de médecine. 27eme Edition Maloine ; Paris, 2002 : 412, 430, 432, 435,780.
- 26- Dilley A, Austin H, Hooper W, Lally C, Ribeiro M, Wenger N, et al. Relation of three genetic traits to venous thrombosis in an African-American population. *Am J Epidemiol* 1998;147:30e5.
- 27- Dolo T. Etude de la stérilité conjugale dans le service de gynécologie et d'obstétrique du CHU du Point G. Thèse méd; Bamako, 1997, N°17.
- 28- Emanuelle, MA., Manuelle, NV. (1998). Alcool effet on mal reproduction alcool henth rens University france . 22(3) :195-201.
- 29- Faddy M.J., Silber S.J., Gosden R.G. : Intra-cytoplasmic sperm injection and fertility. *Nature Genet.*, 2001 ; 29 : 131.
- 30- Fernandez R, José Mbarragan, Bllejos M, Marchal JA , ,Maartinez S, Diaz de la Guaridia R and antonio. Mapping the SRY gene in *Microtus cabreræ* : a vole species with multiple SRY copies in males and female. *Genome.* 45(3),2002.
- 31- Ghadessy FJ, Lim J, Abdullah AA, Panet-Raymond V, Choo CK, Lumbroso R, et al. Oligospermic infertility associated with an androgen receptor mutation that disrupts interdomain and coactivator (TIF2) interactions. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 1517–25.
- 32- Ghorbel, M. *et al.*, 2014. Deletion of CDY1b copy of Y chromosome CDY1 gene is a risk factor of male infertility in Tunisian men. *Gene*, 251-255.
- 33- Gordan, CM .(2010) . Clinical practice functional hypothalamic engly *J med* .363 :365-371.
- 34- Gottlieb B, Beitel LK, Wu JH, Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database (ARDB) : 2004 update. *Hum Mutat* 2004 ; 23 : 527–33.
- 35- Goyette P, Christensen B, Rosenblatt D, Rozen R. Severe and mild mutations in cis for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, and description of five novel mutations in MTHFR. *Am J Hum Genet* 1996 ;59 :1268-75.
- 36- Goyette P, Pai A, Milos R, Frosst P, Tran P, Chen Z, et al. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mamm Genome* 1998 ;9 : 652-6.
- 37- Goyette P, Sumner J, Milos R, Duncan A, Rosenblatt D, Matthews R, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase : isolation of cDNA, mapping, and mutation identification. *Nat Genet* 1994 ;7 :195-200.
- 38- Guerin J.F, Bollrt J, Perrin P, Menezo Y, Orgiazzi A, Czyba J. Enzymes in the seminal plasma from the azoospermia men; correlation with the origin of their azoospermia fertile sterile. 1981; 36(3): 368-72.
- 39- Guimiot, F., Teiseira, L., Donte, C., Delzoideal, Herdelin, JP. (2011). Kallman syndrome-afetopathological sequence, *med sci* :135-137.
- 40- Haidara, A. (2012). Étude des causes génétique de l'infertilité masculine chez les hommes azoospermie et oligo –asthèno spermie –tétrazoospermie . Sévères dans le service de bamako: 189-226.
- 41- Hedger, M.P. and W.R. Winnall, Regulation of activin and inhibin in the adult testis and the evidence for functional roles in spermatogenesis and immunoregulation. *Mol Cell Endocrinol*, 2012. 359(1-2): p. 30-42.

- 42- Hiort O, Holterhus PM, Horter T, Schulze W, Kremke B, Bals-Pratsch M, et al. Significance of mutations in the androgen receptor gene in males with idiopathic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 2810–5.
- 43- Holstein, A.F., W. Schulze, and M. Davidoff, Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment. *Reprod Biol Endocrinol*, 2003. 1: p. 107.
- 44- Iversen, P., Meleinek, I., Schimedt, A. (2001) . Non-steroidal anti-androgens, a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. *BJU Int* .87 :47-56.
- 45- Jégou, B ; 2012. L'infertilité mâle aujourd'hui. *Médecine/sciences*, 28(5), 447-448.
- 46- Johnson M.D. : Genetic risks of intra-cytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility : recommendation for genetic counselling and screening. *Fertil. Steril.*, 1998 ; 70 : 397-411.
- 47- Kang S, Zhou J, Wong P, Kowalisyn J, Strokosch G. Intermediate homocysteinaemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988 ;43 :414-21.
- 48- Karavolos, S., Stewart, J., Evbuomwan, I., Mceleny, K., Aird, I. (2013). Assessment of the infertile male. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 15(1): 1-9.
- 49- Kent-First, M. et al., 1996. The incidence and possible relevance of Y-linked microdeletions in babies born after intracytoplasmic sperm injection and their infertile fathers. *Molecular Human Reproduction*, 943-950.
- 50- Khodari, M., Ouzzane, A., Marcelli, F., Yakoub, F., Mitchell, R., Zerbib, V., Rigot, P. J.-M.H.(2015). Azoospermie et antécédent de cure de hernie inguinale chez l'adulte Azoospermia and a history of inguinal hernia repair in adult .12(25): 692-697
- 51- Kim, JH., Kim, HJ., Noh, HS., Roh, GS., Kangsscho, GJ ., Park, SK., Choi, WS. (2003). Suppression by ethanol of mal reproductivity . *Brain res* .989(1) :80-91.
- 52- Krahn, T., 2006. Symbolic map of the Yq11 palindromic region.
- 53- Laffont , I., Yelnik , A., Peskine , A., Cariou , A., Hagaje, D., Deye , N. (2010) . The psychological aspects of polio survivors through their life experience. *Aspects psychologiques du vécu de personnes vivant avec des séquelles de poliomyélite*. Under an Elsevier.(1) 53 : 60-67 .
- 54- Langman J. Développement normal et pathologique. *Embryologie médicale*. Edition Masson ; 1984, 242-250.
- 55- Leroux L. Gènes de la détermination sexuelle :à propos de deux observations. *La Lettre du Gynécologue – n° 244* :34-40,1999.
- 56- Li, k , Zahou, Z., Miosm , Hey, Herrintom, Lj. (2010) Urine bisphenol –BPA level in relation to semen quality :625-630.
- 57- Lie, P.P., C.Y. Cheng, and D.D. Mruk, Coordinating cellular events during spermatogenesis: a biochemical model. *Trends Biochem Sci*, 2009. 34(7): p. 366-73.
- 58- Lilford R., Jones A.M., Bishop D.T. : Case-control study of whether subfertility in men is familial. *Br. Med. J.*, 1994 ; 309 : 570-573.
- 59- Lopez, Teijonm , Elbailemm , Alvarezjg. (2008) Geographical differences in semen quality in a population of young healthy volunteers from the different regions of Spain .*andrology* .40 (5): 318-28.
- 60- Ma J, Stampfer M, Hennekens C, Frosst P, Selhub J, Horsford J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1996;94: 2410e6.
- 61- Markus H, Ali N, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molley J, Powell J. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1997;28:1739e43.

- 62- Milano, W., Dacunto, CW., Rosa, M., Festa, M., Milano, L., Peterella, C., Caprosa, A. (2011) Recent clinical aspects of hyperprolactinemia induced by antipsychotics . *Rev recent clin trials* .6 :52-63.
- 63- Morita H, Kurihara H, Tsubaki S, Sugiyama T, Hamada C, Kurihara Y, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke in Japanese. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1998;18:1465e9.
- 64- Mouchel, T., Legoffic, R., Palard, JJ., Samson, M. (2002) Le virus ourlien et l'orchite Nevoux, P., Rabin, G., Gohien, T., Boitrelle, F., Rigot, JU., Marcelli, F.(2009) .
- 65- Nishio H, Lee M, Fujii M, Kario K, Kayaba K, Shimada K, et al. A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene among the Japanese population. *Jpn J Hum Genet* 1996;41:247e51.
- 61- Ochsendorf, R. (2008) Zentrum Dermatologie u. Venerologie, Klinikum d. J.W. Goethe-Universität. (2)40 :72-75 .
- 62- Ohannessian, A .C., Sadoun , C. X., Carcopino , X.F., Mauviel, F.L., Boubli, A., Agostini ,A. ( 2014) Impact de la confiscation cervicale à l'anse diathermique sur la qualité de vie sexuelle .(2) : 120-123.
- 63- OMS. Présentation de l'infertilité. *Serono* 2003-2004 :1-2.
- 64- ORIGINAL RESEARCH PAPERS Kuroda-Kawaguchi, T. et al. The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. *Nature Genet.* 29, 279–286 (2001) | Rovio, A. T. et al. Mutations at the mitochondrial DNA polymerase (POLG) locus associated with male infertility. *Nature Genet.*29, 261–262 (2000).
- 65- P, Frosst P, Rosenbalt D, Rozen R. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Am J Hum Genet* 1995 ;56 :1052°9.
- 66- Pepe G, Camacho Vanegas O, Giusti B, Brunelli T, Marcucci R, Attanasio M, et al. Heterogeneity in world distribution of the thermolabile C677T mutation in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1998;63:917e20.
- 67- Perin A, Morel F, Drouet-GuilbertN, Le Bris MJ, Amice J, et al. A study of meiotic segregation of chromosomes in spermatzoa of translocation carriers using fluorescent in situ hybridization. *Andrologia*, 2010, 42:27-34
- 68- Rachid, G., Elmehdi, B., Asmae, H., Youssef, N., Ridouan, B.(2020). Lymphangiome
- 69- kystique, mimant une hernie inguinale étranglée. *Surgical Hospital Ibn Tofail, University.*
- 70- Ravel, C., S, C.-B., Ken, M. & Siffroi, J.-P., 2006. Polymorphismes du chromosome Y et fertilité masculine. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* ,885-893.
- recent clin trials .6 :52-63.
- 71- Rosenberg N, Murata M, Ikeda Y, Opare-Sem O, Zivelin A, Geffen E, et al. The frequent 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with a common haplotype in Whites, Japanese and Africans. *Am J Hum Genet* 2002 ;70 :758°62.
- 72- Roser, J.F., Regulation of testicular function in the stallion: an intricate network of endocrine, paracrine and autocrine systems. *Anim Reprod Sci*, 2008. 107(3-4): p. 179-96.
- 73- Ruwanpura, S.M., R.I. McLachlan, and S.J. Meachem, Hormonal regulation of male germ cell development. *J Endocrinol*, 2010. 205(2): p. 117-31.
- 74- Saleh, R.A ., Agowal, A ., Sharma, R.K . (2002) .Effects of cigarette on level of assidatives stress in infertility men: prospective study. *fertil* .70 : 491-499.

- 75- Samaké, N.F. (2007) . Place des marqueurs biochimiques dans l'infertilité masculine. Thèse mèd Bamako:145-178.
- 76- Sanogo C. Stérilité masculine au service d'urologie de l'hôpital du point G à Propos de 22 cas. Thèse méd ; Bamako, juin 2001.
- 77- Schill , WB., Mieusset, R., Frank, H. (2008) . Traité d'andrologie à l'usage des cliniciens. Springer-Verlag France. ISBN.2 : 287-722
- 78- Schlosser,J.,Nakib,I. Carre-Pigian, F., Staerman, F. (2007) . Infertilité masculine. Stratégie de la prise en charge : Annales d'urologie .41 :6-11
- 79- Schneider J, Rees D, Liu Y. Worldwide distribution of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Am J Hum Genet* 1998;62:1258e60.
- 80- Schoor, RA., Ethanbly, SM., Niloderberger, C. (2001) The pathophysiology of varicocele associated male infertility *cur urol rep dec*.2(6) :6-432.
- 81- Seshagiri P.B. : Molecular insights into the causes of male infertility. *J. Biosci.*, 2001 ; 26 : 429-435.
- 82- Shaw G, Rozen R, Finnell R, Wasserman C, Lammer E. Maternal vitamin use, genetic variation of infant methylenetetrahydrofolate reductase, and risk for spina bifida. *Am J Epidemiol* 1998;148:30e7.
- 83- Singh R, Deepa SR, Madhavi S, Gupta NJ, Chakravarty B, Singh L, et al. Male infertility : no evidence of involvement of androgen receptor gene among Indian men. *J Androl* 2006 ; 27 : 102–5.
- 84- Syed, V., et al., Identification, ontogeny, and regulation of an interleukin-6-like factor in the rat seminiferous tubule. *Endocrinology*, 1993. 132(1): p. 293-9.
- 85- Terriou P, Barry, Caparos-Langlois D. Anatomie de l'appareil génital masculin. Anatomie du corps humain. 2000 ; 9-15
- 86- Tiepolo, L. & Zuffardi, O., 1976. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human y chromosome long arm. *Human Genetics*, 119- 124.
- 87- Traore B. Contribution de la stérilité masculine à Bamako. Recherche des étiologies. Thèse méd ; Bamako, 1978, n°6.
- 88- Tyler-Smith, C., 2013. Y Chromosome (Human). *Brenner's Encyclopedia of Genetics* (Se Vaillancort , N. (1996). *Histologie fonctionnelle des organes*. Paris -masson :1-4.cond Edition), 376-379.
- Varicocèle et infertilité. Mythe ou réalité progrès en urologie : 126-130.  
vers une approche physiopathologique, *progr-urod*.12 :124-128.
- 89- Wang Q, Ghadessy FJ, Yong EL. Analysis of the transactivation domain of the androgen receptor in patients with male infertility. *Clin Genet* 1998 ; 54 : 185–92.
- 90- Wilcken D, Wang X, Sim A, McCredie M. Distribution in healthy and coronary populations of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1996;16:878e82.
- 91- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th edition, Cambridge University Press, 2010, Cambridge, UK.
- 92- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th edition, Cambridge University Press, 2010, Cambridge, UK.
- 93- World Health Organization WHO. Infertility definitions and terminology. Available at : <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>. Last accessed October 2014.

- 94- World Health Organization WHO. Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. Edition Cambridge university press; 2000.
- 95- Yu, X. W., Wei, Z. T., Jiang, Y. T., & Zhang, S. L. (2015). Y chromosome azoospermia factor region microdeletions and transmission characteristics in azoospermic and severe oligozoospermic patients. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(9), 14634–14646.

#### Livres

- 1- FERLIN, Alberto. ARREDI, Barbara. FORESTA, Carlo. «Genetic causes of male infertility ». *Reproductive Toxicology*, Vol 22, Issue 2, pp 133–141, August 2006.

#### Webographie

- 1- Anonyme 01 : IMPLANT PENIEN, 2012. ASSOCIATION FRANCAISE D'UROLOGIE. Disponible sur : [https://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/FI/2012/implant-penien/implant-penien\\_1.pdf](https://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/FI/2012/implant-penien/implant-penien_1.pdf). (Page consultée le 10 juin 2023).
- 2- Anomalie 02 : Inserm et Agence de la biomédecine, 2012. Disponible sur : <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/abm-ra-2012.pdf>. (Page consultée le 10 juin 2023).
- 3- Anonyme 03 : Dr KARA\_ZAITRI M.A.net.2021. Infertilité du couple : Interrogation Et Examen Clinique Chez L'homme (en ligne). Disponible sur <https://www.dr-karazaitri-ma.net/genetique/anomalies-chromosomiques/syndrome-de-klinefelter/>. (Page consultée le 10 juin 2023).
- 4- Anonyme 04 : orpha.net Disponible sur : <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>.
- 5- Anonyme 05 : Illustration adaptée de Genetic Counseling Aides, 7<sup>th</sup> edition, copyright 2020, permission accordée de Greenwood Genetic Center). Disponible sur : Consultée le 10 juin 2023.
- 6- Anonyme 06 : Gynéco Online. Translocations Robertiennes chez l'homme infertile. 2012. Disponible sur : <https://www.gyneco-online.com/fertilite/C3%A9/translocations-robertsoniennes-chez-l%E2%80%99homme-infertile>. (Page consultée le 10 juin 2023).
- 7- Anonyme 07 : JMed Genet: first published as 10.1136/jmg.29.2.139-a on 1 February 1992. Downloaded from <http://jmg.bmj.com/> on June 13, 2023 by guest. Protected by copyright.
- 8- Anonyme 08 : Vidal , 2014. (En ligne). Disponible sur : <https://www.vidal.fr/sante/grossesse/conception-suivi-grossesse/troubles-problemes-fertilite/traitements-homme.html>. consultée le 10 juin 2023.
- 9- Anonyme 09 : deuxièmeavis.fr.chirurgie de l'infertilité , 2014. Disponible sur : <https://www.deuxiemeavis.fr/blog/article/365-la-chirurgie-de-l-infertilite>. consultée le 10 juin 2023.

## **Résumé**

L'infertilité touche près de 15 % des couples qui souhaitent avoir des enfants, et près de la moitié d'entre eux sont de cause masculine. Sa prise en charge ne peut se faire qu'en équipe pluridisciplinaire. Les causes sécrétoires ou testiculaires sont en augmentation, parfois associées à des anomalies génétiques (syndrome de Klinefelter, notamment anomalies du chromosome Y) ou iatrogènes (chimiothérapie et autres traitements toxiques pour la spermatogenèse), représentant plus de la moitié des cas des infertilité masculine. Ces cas démontrent que, dans le cas improbable où l'on trouverait des spermatozoïdes utilisables dans l'éjaculat, éventuellement après des tentatives d'amélioration de la spermatogenèse, notamment en guérissant la varicocèle, une exploration chirurgicale pour rechercher éventuellement en microchirurgie du sperme (TESE [micro-testicular sperm extraction] ou micro-TESE). Enfin, les troubles de l'éjaculation comme le diabète peuvent être à l'origine de l'infertilité masculine, nécessitant un prélèvement chirurgical du sperme. Différentes variétés de délétions du chromosome Y ont été associées à l'infertilité. Celles-ci incluent les délétions AZF a, b et c. Et également le gène SRY, KALIG-1 et aussi le gène du récepteur aux androgènes. Et sans oublier le polymorphisme des gènes suivants : MTHFR, DAZL, POLG et le gène du récepteur d'œstrogène alpha.

**Mots clés :** Infertilité masculine , chromosome Y, délétions AZF a, b et c , le gène SRY, le gene KALIG-1 , polymorphisme , gène MTHFR , gène DAZL , gène POLG , gène récepteur d'ostéogène alpha.

## **Summary**

Infertility affects almost 15% of couples wishing to have children, and almost half of these are male. It can only be managed by a multidisciplinary team. Secretory or testicular causes are on the increase, sometimes associated with genetic abnormalities (Klinefelter's syndrome, particularly Y chromosome abnormalities) or iatrogenic (chemotherapy and other treatments toxic to spermatogenesis), accounting for over half the cases of male infertility. These cases demonstrate that, in the unlikely event that usable spermatozoa are found in the ejaculate, possibly after attempts to improve spermatogenesis, in particular by curing the varicocele, surgical exploration for sperm microsurgery (TESE [micro-testicular sperm extraction] or micro-TESE) should be carried out. These cases demonstrate that, in the unlikely event that usable spermatozoa are found in the ejaculate, possibly after attempts to improve spermatogenesis, notably by curing the varicocele, surgical exploration for possible sperm microsurgery (TESE [micro-testicular sperm extraction] or micro-TESE) is required. Finally, ejaculation disorders such as diabetes can be the cause of male infertility, necessitating surgical sperm retrieval. Different varieties of Y chromosome deletions have been associated with infertility. These include AZFa, b and c deletions. AND also the SRY gene, KALIG-1 and the androgen receptor gene. And not forgetting polymorphism in the following genes: MTHFR, DAZL, POLG and the estrogen receptor alpha gene.

**Key words:** male Infertility , Y chromosome , AZFa, b and c deletions , SRY gene, KALIG-1 gene , polymorphism , MTHFR gene , DAZL gene , POLG gene , estrogen receptor alpha gene.

## التلخيص

يؤثر العقم على ما يقرب من 15٪ من الأزواج الراغبين في إنجاب الأطفال ، ونصفهم تقريباً من الذكور. لا يمكن إدارتها إلا من قبل فريق متعدد التخصصات. تتزايد الأسباب الإفرافية أو الخصية ، وترتبط أحياناً بالتشوهات الجينية (متلازمة كلاينفلتر ، على وجه الخصوص تشوهات الكروموسوم Y) أو علاجي المنشأ (العلاج الكيميائي والعلاجات الأخرى السامة لتكوين الحيوانات المنوية) ، والتي تمثل أكثر من نصف حالات العقم عند الذكور. توضح هذه الحالات أنه في حالة وجود حيوانات منوية قابلة للاستخدام في القذف ، وهو أمر غير مرجح ، ربما بعد محاولات لتعزيز تكوين الحيوانات المنوية ، بما في ذلك علاج دوالي الخصية ، والاستكشاف الجراحي للبحث عن الجراحة المجهرية للحيوانات المنوية (TESE [استخراج الحيوانات المنوية الدقيقة من الخصية] أو TESE). أخيراً ، يمكن أن تكون اضطرابات القذف مثل مرض السكري سبباً لعقم الذكور ، مما يتطلب إزالة الحيوانات المنوية جراحياً. ارتبطت أنواع مختلفة من عمليات حذف كروموسوم Y بالعقم. وتشمل هذه المحذوفات AZFa و b و c. وأيضاً جين SRY، KALIG-1 وأيضاً جين مستقبل الأندروجين. ودون أن ننسى تعدد الأشكال للجينات التالية: MTHFR و DAZL و POLG و جين مستقبلات هرمون الاستروجين ألفا.

الكلمات المفتاحية: العقم عند الذكور، الكروموسوم Y، المحذوفات AZFa و b و c، جين SRY، جين KALIG\_1، تعدد الأشكال ، جين MTHFR، جين DAZL، جين POLG، جين مستقبلات هرمون الاستروجين ألفا. ، جين مستقبل الأندروجين

<b>Année universitaire : 2022-2023</b>	<b>Présenté par : Dib Adlene Mohamed Rebouh Afaf</b>
<b>Etude bibliographique des micro délétions du chromosome Y dans les infertilités masculines.</b>	
<b>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique.</b>	
<p>L'infertilité touche près de 15 % des couples qui souhaitent avoir des enfants, et près de la moitié d'entre eux sont de cause masculine. Sa prise en charge ne peut se faire qu'en équipe pluridisciplinaire. Les causes sécrétoires ou testiculaires sont en augmentation, parfois associées à des anomalies génétiques (syndrome de Klinefelter, notamment anomalies du chromosome Y) ou iatrogènes (chimiothérapie et autres traitements toxiques pour la spermatogenèse), représentant plus de la moitié des cas des infertilité masculine. Ces cas démontrent que, dans le cas improbable où l'on trouverait des spermatozoïdes utilisables dans l'éjaculat, éventuellement après des tentatives d'amélioration de la spermatogenèse, notamment en guérissant la varicocèle, une exploration chirurgicale pour rechercher éventuellement en microchirurgie du sperme (TESE [micro-testicular sperm extraction] ou micro -TESE). Enfin, les troubles de l'éjaculation comme le diabète peuvent être à l'origine de l'infertilité masculine, nécessitant un prélèvement chirurgical du sperme. Différentes variétés de délétions du chromosome Y ont été associées à l'infertilité. Celles-ci incluent les délétions AZF a, b et c. Et également le gène SRY, KALIG-1 et aussi le gène du récepteur aux androgènes. Et sans oublier le polymorphisme des gènes suivants : MTHFR, DAZL, POLG et le gène récepteur d'œstrogène alpha.</p>	
<p><b>Mots-clés :</b> Infertilité masculine , chromosome Y, délétions AZF a, b et c , le gène SRY, le gène KALIG-1 , polymorphisme , gène MTHFR , gène DAZL , gène POLG , gène récepteur d'ostéogène alpha, Gène du récepteur aux androgènes.</p>	
<p><b>Laboratoire de recherche :</b> .....</p>	
<p><b>Président du jury : REZGOUNE-CHELLAT Djalila (Prof- Université Constantine1).</b>  <b>Encadrant : BECHKRI Sakina (MCA- Université Constantine1).</b>  <b>Examineur : SEMMAM Ouarda (MCA- Université Constantine1).</b></p>	