



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم : بيولوجيا الحيوان Département : Biologie Animale

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

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Infertilité masculine : étude des microdélétions du chromosome Y

Présenté par : GHITI Nihed

MOUATS Feriel

NEMOUCHI Warda

Le : 11/06/2024

Jury d'évaluation :

Président du jury : CHAOUI Naouel Pr. Université Constantine 1 Frères Mentouri

Encadrant : CHELLAT Djalila Pr. Université Constantine 1 Frères Mentouri

Examineur : BECHKRI Sakina MCA. Université Constantine 1 Frères Mentouri

Année universitaire
2023 – 2024

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé, la force et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude à notre encadrante, professeur **REZGOUNE-CHELLAT Dj** que nous respectons tant.

Merci d'être un pilier solide dans notre parcours, merci pour votre soutien constant et votre guidance précieuse, votre patience et vos conseils ont été précieux pour nous. Nous tenons à vous remercier pour la confiance que vous placée en nous. Merci pour tout ce que vous nous avez apporté, votre engagement envers notre réussite a été une source d'inspiration. Nous avons été honorées de pouvoir clôturer ce chapitre de notre vie en votre compagnie.

Nos remerciements aux membres du jury, qui ont accepté d'évaluer notre travail : Au Professeur **CHAOUIN**, la présidente de ce jury. Un immense merci pour votre précieuse contribution à notre parcours académique. Votre expertise, votre gentillesse, votre soutien et votre guidance ont été des éléments déterminants pour nous tous.

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour les années de dévouement et d'efforts que vous avez consacrées à notre réussite.

Nous sommes très reconnaissantes envers le **Dr. BECHKRI Sakina** d'avoir pris le temps d'évaluer cet humble document et de juger notre travail. Votre présence est un grand honneur.

Nous tenons à remercier tout particulièrement et à témoigner toute notre reconnaissance à nos enseignants de la filière Génétique Moléculaire pour la formation enrichissante et pleine d'intérêt qu'ils nous ont fait vivre durant ces trois années de spécialités.

Enfin, nous tenons à adresser nos profondes extrêmes et gratitude à tous ce qui nous ont aidé, de près ou de loin, à réaliser ce modeste travail.

Dédicaces

À *Dieu Tout-Puissant*,

Pour sa grâce, sa guidance et ses bénédictions qui m'ont permis de surmonter chaque obstacle et d'accomplir ce travail.

À mes parents qui m'ont donné la vie, *GHITI Bouzid & LOUAAR Houria*,
Ce mémoire vous est dédié, en reconnaissance de votre amour, de votre soutien et de vos sacrifices. Vous avez été les piliers de mon existence, m'offrant tout ce dont j'avais besoin pour réussir. Votre dévouement et votre patience m'ont permis de surmonter chaque obstacle. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À mes parents qui m'ont élevé, *GHITI Mohammed Salah & LOUAAR Zohra*,

Ce mémoire vous est dédié, en reconnaissance de votre amour, de votre dévouement et de vos sacrifices. Vous avez été mes guides et mes soutiens tout au long de ma vie, m'aidant à grandir et à devenir la personne que je suis aujourd'hui. Votre patience infinie et votre amour inconditionnel ont été les sources de ma force et de ma motivation. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À mes frères et sœurs, *Aymen, Oussama, Wissam, Yasmine*, Pour votre soutien sans faille, vos encouragements. Chacun de vous a joué un rôle crucial dans cette réussite. Vos mots réconfortants et votre confiance en moi m'ont souvent redonné espoir et énergie.

À ma sœur jumelle, *GHITI Kaouther*, Ce mémoire est dédié à toi, ma compagne de vie et mon reflet. Ta présence à mes côtés m'a apporté réconfort, motivation et soutien tout au long de ce parcours. Ton amour, ta patience et ta compréhension ont illuminé mes journées et m'ont aidé à surmonter les moments difficiles. Tu as été mon pilier, mon amie et ma confidente. Merci de croire en moi, de m'encourager constamment et de m'offrir tes précieux conseils. Ce travail est autant le tien que le mien. Je te le dédie avec tout mon amour et ma gratitude.

À toute *ma famille*, pour votre amour inconditionnel. Vous avez toujours été là pour moi, me soutenant dans les moments de joie comme dans les moments de défi.

Nihed

Dédicaces

Á moi ! Á ma volonté ! Á mes nuits blanches, à mes moments de stress, à mes larmes coulées...en premier lieu je me dédie ce fruit tout en remerciant Allah et en disant

الحمد لله .

Á ces deux êtres qui par leur amour inconditionnel ont su mettre de la lumière sur mon chemin, qui ont accompagné mes réussites comme mes échecs dès la naissance, à vous **PAPA ET MAMAN** je dédie ce travail malgré qu'aucune dédicace ne pourra faire témoin de ma reconnaissance à votre égard !

À vous mes trois sœurs **Imen, Safia et Hanene**, à mon unique frère **Mehdi**, vos encouragements étaient un moteur pour moi...Que dieu renforce notre fraternité !

À toute ma famille, précisément à cette cousine qui m'a toujours soutenu, à toi **Nada** !

À une personne assez spéciale pour moi, ce grand médecin qui a su alimenter ma volonté à chaque fois, et accompagner mon parcours en me dirigeant vers le mieux, à vous Dr ZIBHA que je respecte tant. Votre encadrement a beaucoup attribué à cette réussite !

À mes trinômes que je souhaiterais avoir pour des collègues prochainement ! Avec qui j'ai partagé ce travail, à vous **Warda et Nihed**...que vous puissiez goûter cette réussite avec moi !

À tous ceux qui ont su tenir et qui n'ont jamais lâché prise...je dédie ce travail que j'espère vous plaire.

Feriel

Dédicaces

Mon parcours universitaire a été jalonné de défis et de découvertes enrichissantes. Grâce à l'accompagnement de mes professeurs et le soutien de mes proches, j'ai pu acquérir des connaissances précieuses et développer des compétences qui me seront utiles tout au long de ma carrière.

Au bon Dieu

Je remercie du fond du cœur Allah, le Tout-Puissant, pour Ses bénédictions infinies et pour m'avoir guidé tout au long de ce parcours. C'est grâce à Sa miséricorde et à Sa sagesse que j'ai trouvé la force et la persévérance nécessaires pour accomplir ce travail.

À mes chers parents, Rabiaa et Saleh

Ce mémoire est dédié à vous, mes chers parents, qui ont toujours été ma source d'inspiration et de force. Votre amour inconditionnel, vos sacrifices et votre soutien sans faille m'ont permis d'atteindre mes objectifs. Chaque étape de ce parcours a été marquée par votre présence bienveillante et vos encouragements constants. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour chaque mot d'encouragement et chaque geste d'amour. C'est grâce à vous que je suis arrivée là où je suis aujourd'hui.

À mes frères et sœurs

Merci pour votre amour et vos encouragements qui m'ont aidée à atteindre mes objectifs.

À mes binômes Feriel et Nihed

Merci pour chaque moment partagé, chaque rire et chaque mot d'encouragement. Vous avez été des partenaires incroyables et des amies irremplaçables.

À moi-même

Je dédie ce mémoire à moi-même, en reconnaissance de ma persévérance et de ma détermination. Chaque défi surmonté et chaque étape franchie témoignent de ma force intérieure et de ma volonté de réussir. Merci à moi-même pour ne jamais avoir abandonné, pour avoir cru en mes capacités et pour avoir travaillé avec passion et dévouement. Ce mémoire est le fruit de tous mes efforts et de mon engagement envers l'excellence.

Avec toute mon estime et ma fierté

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

WARDA

Table des matières

Remerciements et dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Bibliographie

Chapitre 1 : Rappels sur l'appareil reproducteur chez l'homme

1. Testicule.....	3
1.1. Organisation morphologique.....	3
1.2. Organisation Histologique.....	3
1.2.1. Tubule séminifère.....	4
1.2.2. Cellules de Leydig.....	7
1.3. Fonctions du testicule.....	7
1.4. Régulation des fonctions testiculaire.....	8
2. Voies génitales excrétrices.....	9
2.1. Canaux efférents.....	9
2.2. Épидidyme.....	9
2.3. Canal déférent.....	9
2.4. Canal éjaculateur.....	10
2.5. Urètre.....	10
3. Glandes annexes.....	10
3.1. Vésicules séminales.....	10
3.2. Prostate.....	10
3.3. Glandes de Cowper.....	10
4. Verge.....	10

Chapitre 2 : Infertilité masculine : Facteurs de risque et étiologies

1. Définitions.....	11
2. Donnés épidémiologiques.....	11
3. Anomalies spermatiques.....	12
3.1. Aspermie.....	12
3.2. Hypospermie.....	12
3.3. Hyperspermie.....	13
3.4. Oligospermie.....	13
3.5. Azoospermie.....	13
3.6. Cryptozoospermie.....	13
3.7. Asthénospermie	13
3.8. Nécrospermie.....	13
3.9. Tératospermie.....	13
3.10. Leucospermie.....	14
4. Facteurs de risque.....	14
4.1. Age.....	14
4.2. Tabac.....	14
4.3. Alcool et drogues.....	14
4.4. Médicaments.....	14
4.5. Effet des pesticides.....	14
4.6. Chaleur.....	15
4.7. Antécédents génétiques et familiaux.....	15
4.8. Obésité.....	15
4.9. Antécédents infectieux.....	15
5. Étiologies de l'infertilité masculine.....	16
5.1. Causes pré-testiculaires (endocriniennes).....	16
5.2. Causes testiculaires.....	16
5.3. Causes post-testiculaires.....	17
5.4. Troubles érectiles et éjaculatoires.....	17
5.5. Causes immunologiques.....	17
5.6. Infertilité idiopathique.....	17
6. Diagnostic.....	17
7. Traitement.....	

8. Conseil génétique.....	21
9. Prise en charge de l'infertilité en Algérie.....	22
10. Contraintes éthiques de l'AMP en Algérie.....	22

Chapitre 03 : Génétique de l'infertilité masculine

1. Variations associées à l'infertilité masculine.....	23
1.1. Causes génétiques gonosomiques.....	24
1.1.1. Anomalies chromosomiques.....	24
1.1.2. Anomalies géniques.....	24
1.2. Causes génétiques autosomiques.....	25
1.2.1. Anomalies chromosomiques.....	25
1.2.2. Anomalies géniques.....	26
2. Chromosome Y et infertilité masculine.....	26
2.1. Le facteur AZF (Azoospermia Factor).....	28
2.2. Gènes et familles de gènes sur les régions du AZF.....	28
2.2.1. Région AZFa.....	28
2.2.2. Région AZFb.....	29
2.2.3. Région AZFc.....	29
3. Anomalies de structure du chromosome Y.....	29
3.1. Translocations impliquant le chromosome Y.....	29
3.2. Isochromosomes Y.....	29
3.3. Chromosomes Y en anneau.....	30
3.4. Polymorphismes du chromosome Y.....	30
3.4.1. Longueur de l'hétérochromatine.....	30
3.4.2. Satellites du chromosome Y.....	30
3.4.3. Inversions du chromosome Y.....	30
4. Première étude des microdélétions du chromosome Y chez des hommes algériens infertiles atteints d'oligo- ou d'azoospermie idiopathique.....	30
5. Méthodes de détection des microdélétions du chromosome Y.....	31
5.1. Une nouvelle méthode précise de détection de la microdélétion.....	31
6. Gènes liés au chromosome X.....	31
7. Gène SRY.....	32
8. Malformation Multiple des Flagelles des spermatozoïdes (MMAF).....	32

9. Gènes impliqués dans des formes rares d'infertilité (Tératozoospermie).....	32
9.1. Syndrome des spermatozoïdes multiflagellaires macrocéphaliques.....	32
9.2. Syndrome des spermatozoïdes globozoocéphalique.....	33
10. Polymorphisme et infertilité masculine.....	33
10.1. <i>DAZL</i> et <i>BOULE</i>	33
10.2. <i>FSHR</i>	33
10.3. Variations du gène <i>MTHFR</i>	34
10.4. Autres variations géniques liées à l'infertilité masculine.....	34
11. Épigenétique de l'infertilité masculine.....	34

Partie Pratique

1. Patients et méthodes.....	36
1.1. Type d'étude.....	36
1.2. Recrutement des patients infertiles.....	36
2. Méthodes.....	36
2.1. Questionnaire.....	36
2.2. Prélèvement sanguin.....	36
3. Étude moléculaire.....	37
3.1. Extraction de l'ADN (Technique au NaCl).....	37
3.1.1. Principe.....	37
3.1.2. Préparation des leucocytes.....	37
3.1.3. Extraction de l'ADN.....	37
3.1.4. Solubilisation de l'ADN.....	38
3.2. PCR.....	38
3.2.1. Première étape : dénaturation thermique.....	38
3.2.2. Deuxième étape : hybridation des amorces ou « annealing ».....	38
3.2.3. Troisième étape : élongation et extension d'amorce.....	39
3.2.4. Préparation du milieu réactionnel de la PCR.....	39
3.2.5. Contrôle des produits de la PCR.....	41
Résultats et discussion.....	43
1. Caractéristiques principales des patients.....	43
1.1. Répartition de la population d'étude selon l'âge.....	43

1.2. Répartition de la population d'étude selon les résultats du spermogramme.....	44
1.3. Répartition de la population d'étude selon l'aspect clinique.....	45
1.4. Répartition de la population d'étude selon les antécédents familiaux.....	46
2. Résultats de l'étude moléculaire.....	46
2.1. PCR.....	46
Conclusion et perspectives.....	51
Références bibliographiques.....	53
Annexes	
Résumés	

Liste des abréviations

AAS :	Anticorps anti-spermatozoïdes
ABCD :	Agénésie bilatérale des canaux déférents
ADN :	Acide Désoxy Ribonucléique
ARN :	Acide Ribonucléique
ATP :	Adinosine Triphosphate
AURKC :	Aurora kinase C
AZF :	Azoospermia Factor
AZFa :	Azoospermia Factor a
AZFb :	Azoospermia Factor b
AZFc :	Azoospermia Factor c
BPY2 :	Basic Protein Y2
CCIN :	Protéine de la cicine
CDY :	ChromoDomaine Y
CFTR :	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CIF-1A :	Eucaryotic Transaltion Initiation Factor 1A
DAZ :	Deleted in Azoospermia
DAZL :	Deleted in Azoospermia L
DBY :	Dead Box Y
DGGE :	Électrophorèse sur Gel en Gradient Dénaturant
DHT :	DiHydroTestostérone
DSD :	Désordre de développement testiculaire
FIV :	Fécondation <i>in vitro</i>
FSH :	Hormone de stimulation folliculaire
FSHB :	Sous-unité Béta de l'hormone folliculo stimulante
FSHR :	Récepteur de l'hormone folliculo stimulante
GnRH :	Hormone de libération des gonadotrophines
GREAT :	Genetic Regulatory Elements and Tools
HS :	Hypospermatognèse
IA :	Insémination Artificielle
IAC :	Insémination Artificielle avec le sperme du Conjoint
ICSI :	Injection Intracytoplasmique de spermatozoïde
IMSI :	Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection
INSL3 :	Insulin-Like 3
IVG :	Interruption Volontaire de grossesse
KS :	Syndrome de Klinefelter
LGR8 :	Leucin rich repeat containing G-protein coupled receptor 8
LH :	Hormonelutéinisante
MA :	Arrêt de maturation
MAIS :	Insensibilité très partielle aux androgènes
MESA :	Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration

MEST :	Transcrit Spécifique du Mésoderme
MMAF :	Malformation Multiple des flagelles des spermatozoïdes
MSY :	Male Specific Y
MTHFR :	MethyleneTetraHydrofolate Reductase
NOR :	Nucleolar Organizer Region
OATS :	Oligo-Asthenozoospermia syndrome
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PAR1 :	Région Pseudo-Autosomique 1
PAR2 :	Région Pseudo-Autosomique 2
PCR :	Polymerase Chain Reaction
PICK :	Protein Interacting with C Kinase 1
PMA :	Procréation Médicalement Assistée
POLG :	Polymerase Gamma
PRY :	PTP-BL Related Y
RBM :	RNA-Binding Motif
RMD :	Région non Recombinante
SCOS :	Syndrome des cellules de Sertoli seules
SMCY :	Selected Mouse cDNA on Y
SPATA16 :	Spermatogenesis Associated 16
SRCA :	Syndrome de Résistance Complète aux Androgènes
SRY :	Sex-Determining Region Y
STS :	Sites marqués uniques
TB4Y :	Isoforme de Thymosine
TDF :	Testis Determining Factor
TESE :	Testicular Sperm Extraction
TEX :	Testis Expressed
TEX11 :	Testis Expressed 11
TF :	Testicule féminisant
TTY2 :	Testis Transcript Y2
UTY :	Ubiquitous TRP motif Y
XKRY :	XK related Y

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Représentation schématique de l'appareil génital masculin.....	3
2	Structure du testicule.....	4
3	Représentation schématique de la paroi d'un tube séminifère.....	5
4	Représentation schématique de la morphologie d'un spermatozoïde normal	6
5	Les étapes de la spermatogenèse.....	7
6	Les étapes de la spermiogénèse.....	8
7	Régulation hypothalamo-hypophyso-gonadotrope des fonctions testiculaires chez l'homme.....	9
8	Schéma du chromosome Y humain montrant les loci AZF, les gènes associés et les marqueurs STS.....	27
9	Cartographie de la région du facteur d'azoospermie (AZF) dans le Chromosome Y humain.....	28
10	Répartition de la population d'étude selon les résultats du spermogramme	44
11	Répartition des patients selon la varicocèle.....	45
12	Répartition de la population d'étude selon les antécédents familiaux.....	46
13	Profil d'électrophorèse des fragments amplifiés par PCR après migration pour le gène <i>SRY</i>	47
14	Profil d'électrophorèse des fragments amplifiés par PCR pour le marqueur sY84(AZFa).....	47
15	Profil d'électrophorèse des fragments amplifiés par PCR pour le marqueur sY127.....	47
16	Profil d'électrophorèse des fragments amplifiés par PCR pour le marqueur sY254(AZFc).....	48

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
1	Infertilités masculines par anomalies d'origine chromosomiques, génétiques ou lésionnelles.....	16
2	Interprétation du spermogramme.....	19
3	Critères d'inclusion et d'exclusion des patients	36
4	Préparation du mélange réactionnel.....	40
5	Séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région d'intérêt.....	40
6	Programme du thermocycleur pour l'amplification de la région d'intérêt.....	41
7	Répartition des patients selon l'âge.....	43

Introduction

L'infertilité masculine est à l'origine d'environ la moitié des cas d'infertilité et touche 7% de la population masculine. Pour la majorité de ces hommes, la cause reste inexpliquée (Oud *et al.*, 2022). Selon l'OMS, l'infertilité est définie comme l'incapacité de concevoir un enfant après au moins un an de rapports sexuels réguliers sans l'utilisation de contraceptifs. Cette condition affecte environ 80 millions de personnes dans le monde, et environ un couple sur six est confronté à une infertilité, qu'elle soit primaire ou secondaire (Le goff *et al.*, 2008). En Algérie, environ 10 à 12% des couples sont touchés par l'infertilité (El haina et Bendahmane, 2017).

Les causes de l'infertilité masculine sont diverses et souvent multifactorielles, et elles sont de mieux en mieux comprises de nos jours. Lorsqu'on explore l'infertilité masculine, les examens clés demeurent le spermogramme et le spermocytogramme. Environ 61% des hommes infertiles présentent des anomalies dans ces analyses, se manifestant par un déficit quantitatif (nombre de spermatozoïdes) et/ou qualitatif (mobilité, viabilité, morphologie des spermatozoïdes) (Schlosser *et al.*, 2007). Ces anomalies spermatiques peuvent résulter de variations physiologiques, génétiques, environnementales, voire être liées au mode de vie (tabac, alcool, etc.) et à des facteurs psychosociaux.

La génétique de l'infertilité masculine est extrêmement complexe, avec une grande diversité de phénotypes histologiques observés dans le sperme et les testicules, et impliquant au moins 2 000 gènes dans le processus de spermatogenèse. L'azoospermie, l'absence de spermatozoïdes dans le sperme, constitue la plus grande part des facteurs génétiques connus contribuant à l'infertilité masculine, représentant environ 25%. Les anomalies des chromosomes sexuels sont également significatives dans les troubles spermatogènes graves, comme les récepteurs des androgènes, où des mutations dans les gènes liés aux hormones sexuelles masculines peuvent influencer sur la production de spermatozoïdes et la qualité du sperme. Malgré les efforts de recherche, l'origine de l'infertilité reste inconnue chez environ 40% des patients, représentant un défi majeur pour le domaine de l'androgénétique. Pour résoudre ce mystère, les chercheurs se tournent vers de vastes études internationales et des consortiums axés sur le séquençage complet de l'exome et du génome (Krausz, 2018).

Le chromosome Y humain contient des régions génétiques cruciales pour le développement normal des testicules et la production de spermatozoïdes. Une partie spécifique de ce chromosome, le bras long (Yq), présente une tendance à se recombiner spontanément lors de la spermatogenèse, ce qui le rend susceptible aux délétions. Bien que ces délétions soient

relativement rares dans la population générale (environ 1 sur 4 000), elles sont beaucoup plus fréquentes chez les hommes infertiles.

Les microdélétions du chromosome Y sont désormais reconnues comme la deuxième cause génétique la plus courante d'infertilité masculine, après le syndrome de Klinefelter. En conséquence, le dépistage de ces délétions est devenu une pratique standard chez les hommes présentant une azoospermie ou une oligospermie sévère. Trois microdélétions spécifiques, appelées microdélétions du facteur d'azoospermie (AZF) AZFa, AZFb et AZFc, sont couramment identifiées chez les hommes infertiles (Witherspoon *et al.*, 2021).

Ce travail vise à examiner le profil général de l'infertilité masculine, en identifiant ses principales étiologies et les fréquences des anomalies spermatiques. Notre étude se divise en deux parties :

- La première partie est théorique, elle est consacrée aux rappels bibliographiques concernant l'appareil reproducteur et la fonction de reproduction, les facteurs de risque avec leurs étiologies, ainsi que la génétique de l'infertilité masculine.
- La deuxième partie est pratique, elle porte sur une étude moléculaire de 20 cas d'infertilité masculine, visant à rechercher d'éventuelles microdélétions dans les régions AZFa, AZFb, et AZFc situées sur le chromosome Y en explorant les marqueurs SRY ; sY84 pour la région AZFa ; sY127 pour la région AZFb et sY254 pour la région AZFc.

Bibliographie

Chapitre 01

Rappel sur l'appareil reproducteur chez l'homme

L'appareil reproducteur masculin se compose de structures internes : les testicules, l'épididyme, le canal déférent et la prostate, et de structures externes : le scrotum et le pénis (Figure 01). Ces structures sont bien vascularisées et comportent de nombreuses glandes et canaux qui favorisent la formation, le stockage et l'éjaculation des spermatozoïdes, et qui produisent des androgènes importants pour le développement de l'homme (Gurung *et al.*, 2023).

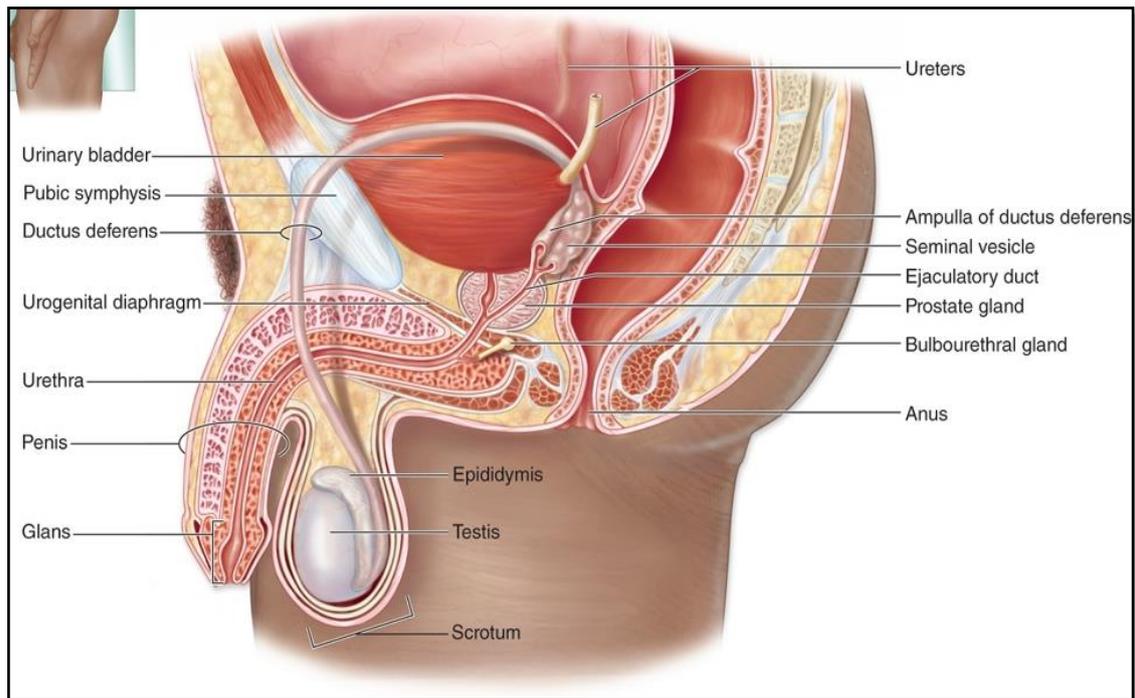


Figure 01 : Représentation schématique de l'appareil génital masculin (Mescher, 2018).

1. Testicules

1.1. Organisation morphologique

Les testicules, se trouvent dans le scrotum et sont séparés par la cloison scrotale. Ils ont une forme d'haricot et ont une longueur de 3 cm sur 5 cm et une largeur de 2 cm à 3 cm. La partie supérieure des testicules est suspendue par le cordon spermatique (Tiwana & Leslie, 2023).

1.2. Organisation histologique

Le testicule présente deux côtés (médial et latéral) qui sont séparés par deux bords (antérieur et postérieur). La structure appelée épидидyme se trouve sur le bord postérieur et le pôle supérieur du testicule. Le ligament scrotal est également présent sur le côté inférieur et assure la fixation du testicule au bas du scrotum. La partie la plus épaisse du testicule est une capsule composée d'un tissu conjonctif fibreux dense appelé **tunique**

albuginée, qui forme perpendiculairement les **septas** qui répartissent le tissu du testicule en lobules. Les septas de fibres s'étendent à partir du médiastin testiculaire (Partie épaissie de la tunique albuginée), formant les bordures des lobules qui abritent les tubules spermatozoïdiens. Chaque lobule du testicule contient entre 200 et 300 tubules séminifères très alambiqués qui se dirigent chacun vers le médiastin testiculaire. Chaque tube contourné devient un tube séminifère droit. Les tubules droits entrent dans le médiastin et se relient pour créer une chambre collectrice appelée **rete testis** (Figure 02)(El Hajjami, 2017).

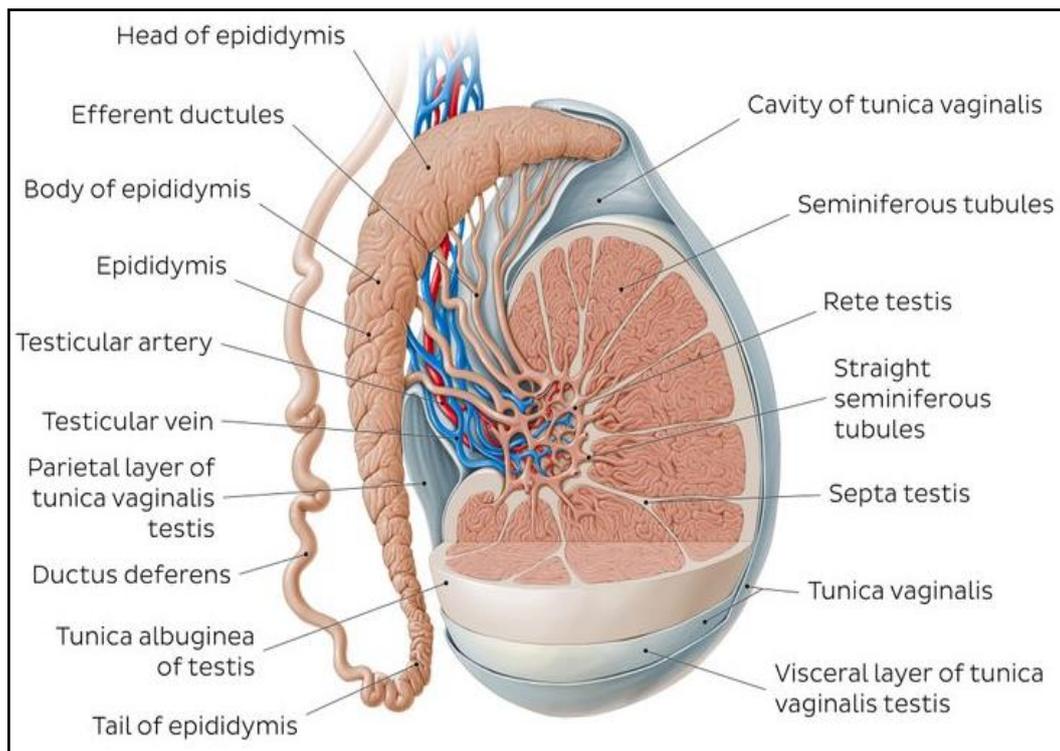


Figure 02 : Structure du testicule (El Hajjami, 2017).

1.2.1. Tubule séminifère

Les tubules séminifères sont responsables de la germination, de la maturation et du transport des spermatozoïdes dans un processus connu sous le nom de spermatogenèse. L'épithélium germinale est constitué de cellules de Sertoli de grande taille et de cellules de la ligné germinale (Amor *et al.*, 2021)(Figure 03).

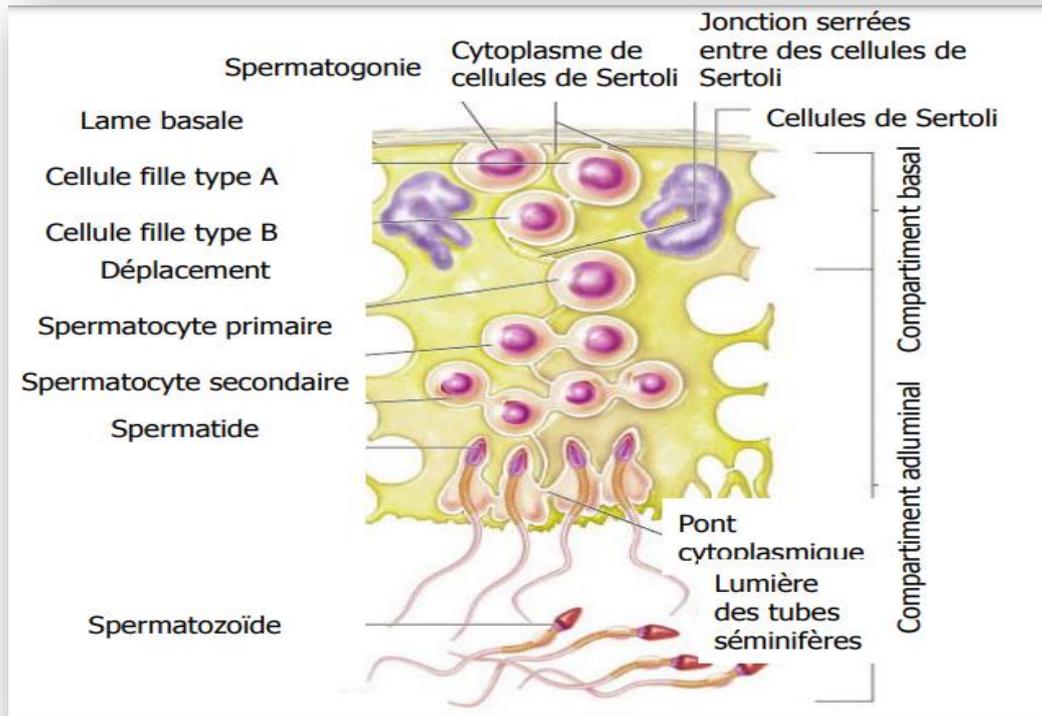


Figure 03 : Représentation schématique de la paroi d'un tube séminifère (Marieb, 2006).

1.2.1.1. Cellule de la lignée germinale

Les cellules germinales extrêmement complexes mais bien structurée au niveau de l'épithélium séminifère (De Rooij & Grootegoed, 1998). De la périphérie vers la lumière du tube séminifère sont successivement : spermatogonies, spermatocytes I, spermatocytes II, spermatides et spermatozoïdes (Figure 03).

Le spermatozoïde est une cellule mobile de 60 μm de long. Il contient tout le génome du mâle qui le génère. Les spermatozoïdes se composent de trois parties distinctes : la tête, la pièce médiane et la queue. Le noyau qui abrite le génome paternel est situé à la tête du spermatozoïde. La pièce médiane, qui se trouve en arrière de la tête, est suivie du flagelle. La pièce principale des spermatozoïdes est le flagelle, et à l'intérieur se trouve la gaine fibreuse (Du plessis *et al.*, 2015)(Figure 04).

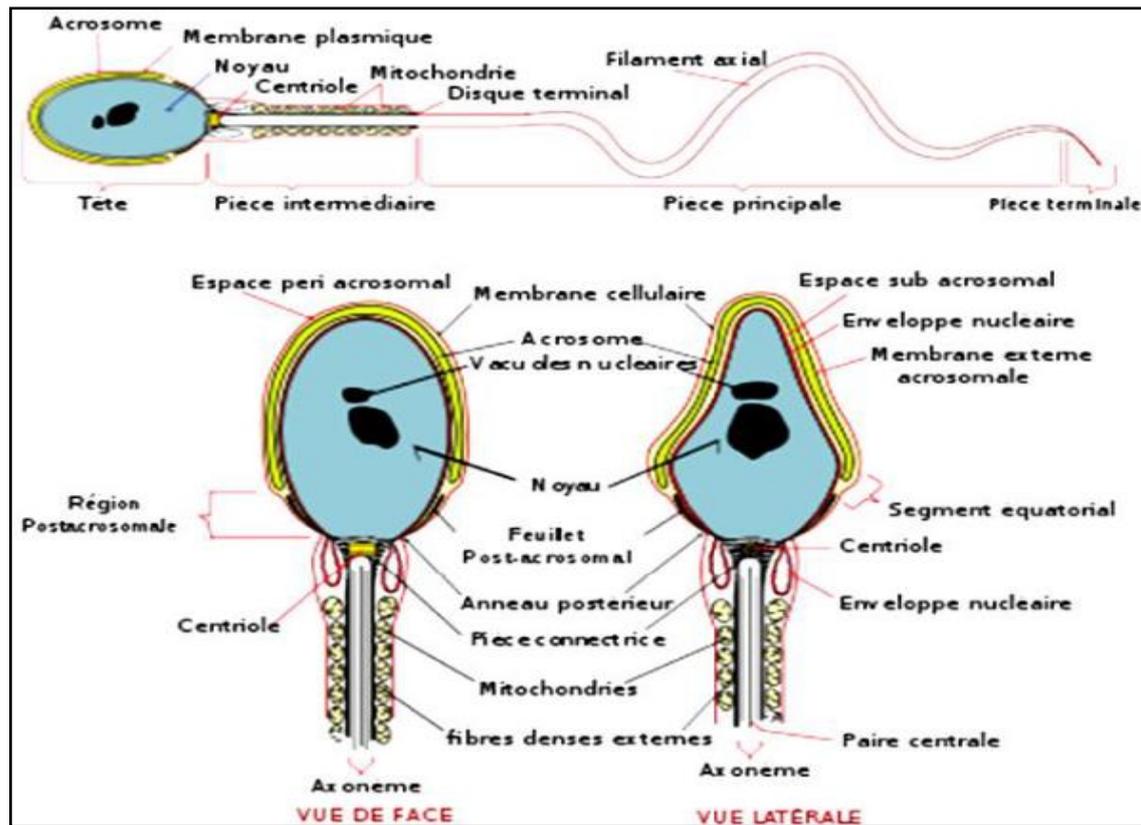


Figure 04 : Représentation schématique de la morphologie d'un spermatozoïde normal. (Post, 2019).

1.2.1.2. Cellules de Sertoli

Elles sont également connues sous le nom de cellules sustentaculaires de Sertoli et sont les cellules nourricières des spermatogonies primaires (Wong & Khan, 2022). À la puberté, les cellules de Sertoli jouent un rôle essentiel dans :

- le soutien, la protection et la nutrition de la spermatogenèse.
 - le contrôle paracrine et endocrinien de la spermatogenèse.
 - régulation du métabolisme du cholestérol au moment de la spermatogenèse.
 - contribution à la circulation des spermatozoïdes en produisant des liquides.
 - phagocytose les cellules apoptotiques, les corps étrangers, etc.
 - sécrètent la protéine liant les androgènes sous l'influence de l'hormone folliculaire stimulante (FSH).
 - production de l'inhibine B qui empêche la libération de FSH.
 - transformation de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT).
 - formation d'une barrière entre les testicules sanguins par des jonctions serrées entre eux.
- (Wong & Khan, 2022).

1.2.2. Cellules de Leydig

Ces cellules sont appelées cellules interstitielles testiculaires et se trouvent entre les tubules séminifères. Elles sont chargées de produire de la testostérone (Aladamat & Prasanna, 2022). À l'époque embryonnaire, les cellules de Leydig produisent la testostérone, ce qui assure la préservation du canal de Wolff et la masculinisation du tractus masculin. Durant la période du septième mois de grossesse, elles génèrent également de l'Insuline-like factor 3 qui joue un rôle dans la descente testiculaire de la cavité abdominale vers le scrotum (Dupont & Lévy, 2019). À la puberté, sous la régulation pulsatile de l'hormone lutéinisante (LH) de l'hypophyse. Les cellules de Leydig fabriquent de la testostérone qui assure la spermatogenèse et donc la fertilité (Arora *et al.*, 2022).

1.3. Fonctions du testicule

Le testicule humain est un organe à double fonction : il a une fonction endocrinienne qui est assurée par les cellules de Leydig, qui produisent les hormones sexuelles masculines, et une fonction exocrine qui est assurée par les tubes séminifères, qui génèrent les spermatozoïdes (Spermatogenèse) (Perrard *et al.*, 2016 ; Simoni & Huhtaniemi, 2017) (Figure 05).

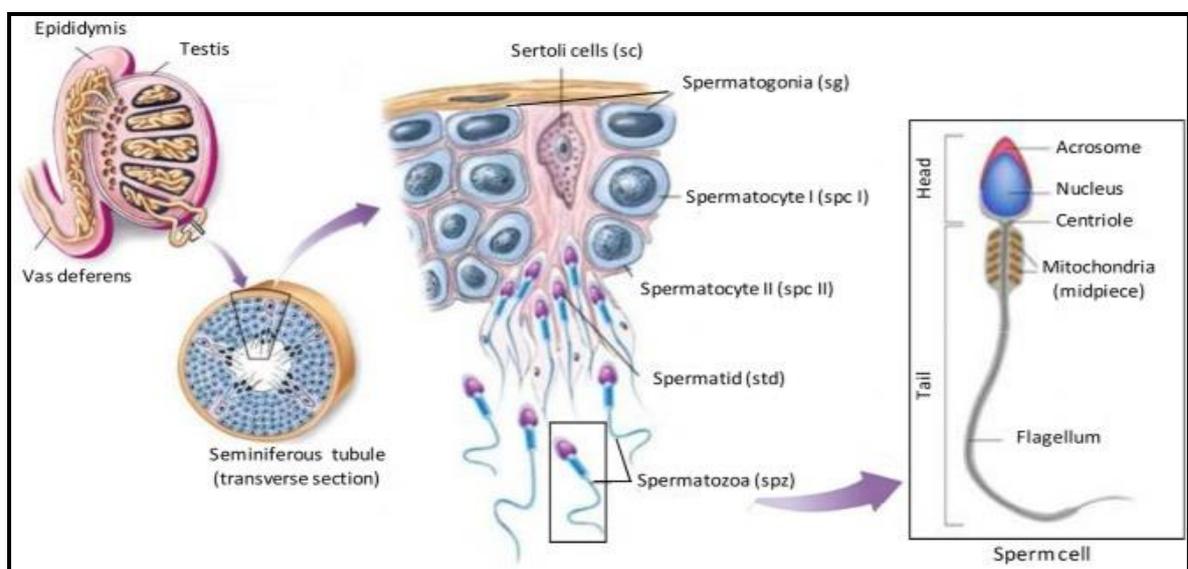


Figure 05 : Les étapes de la spermatogenèse (Bonnet & Pailhoux, 2014).

Le cycle spermatogénétique complet est propre à chaque espèce et s'étend sur 74 jours chez l'homme. Il commence à la puberté et se poursuit jusqu'à la mort de l'individu (Pontonnier *et al.*, 1996). La spermiogénèse est la dernière étape de la spermatogenèse, qui implique plusieurs modifications morphologiques profondes des spermatides qui les conduisent au stade des spermatozoïdes :

- les protamines remplacent les histones, ce qui marque la fin de la spermatogénèse.
- le spermatozoïde élimine l'excès de cytoplasme sous forme d'un corps résiduel, puis il est rapidement phagocyté par les cellules de Sertoli. La rupture des liens entre la cellule de Sertoli et le spermatozoïde entraîne sa mise en place vers la lumière du tube séminifère, ce qui entraîne la spermiation (Figure 06) (Barraud Lange *et al.*, 2018).

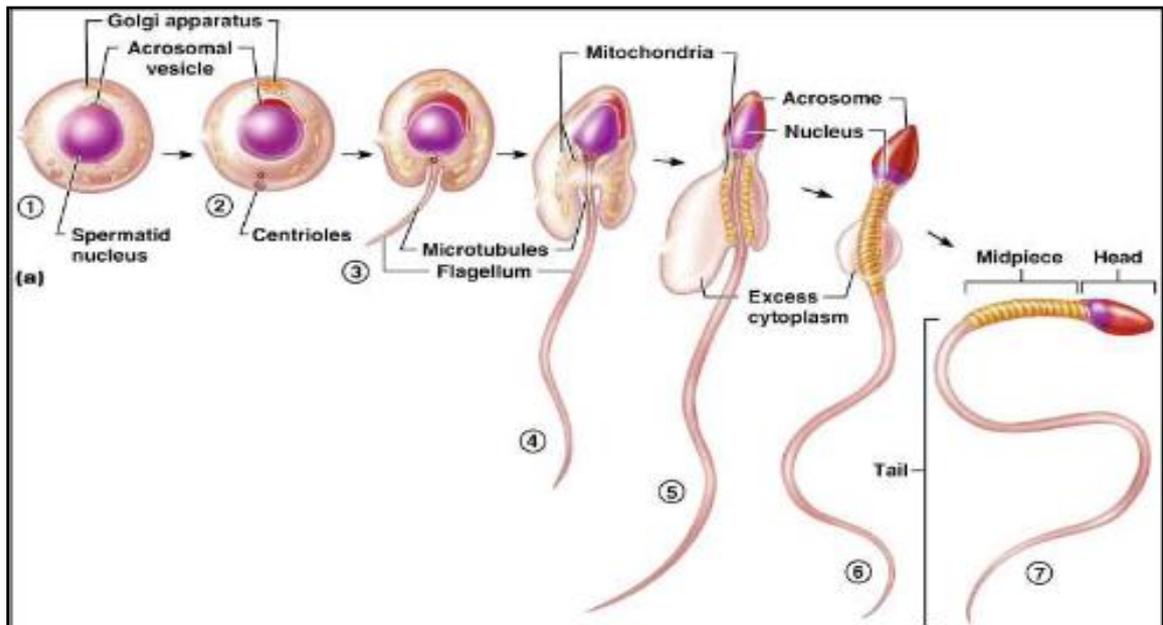


Figure 06 : Les étapes de la spermiogénèse (Shatten & Stearns, 2015).

1.4. Régulation des fonctions testiculaires

Le fonctionnement des testicules est régulé par les hormones produites par l'axe hypothalamo-antéhypophysio-gonadique (Figure 07). L'hypothalamus produit de manière pulsatile la GnRH (Gonadotrophine Releasing Hormone), ce qui stimule les cellules gonadotropes de l'adénohypophyse à produire et à sécréter deux hormones gonadotropiques : FSH et LH (Luteinizing Hormone) (Amory & Bremner, 2003).

La LH se fixe sur les cellules de Leydig et stimule la production de testostérone, ce qui favorise la spermatogénèse. De plus, elle joue un rôle dans le rétrocontrôle négatif exercé sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

La FSH, grâce à ses récepteurs présents sur les cellules de Sertoli, stimule la production de l'ABP (Androgen-Binding-Protein), qui aide à fixer et à augmenter la concentration de testostérone dans les tubes séminifères, ce qui favorise la spermatogénèse. Les cellules de Sertoli sont également stimulées par la FSH pour sécréter l'inhibine et l'activine, deux glycoprotéines qui jouent un rôle dans la régulation de la stéroïdogénèse. D'une part, l'inhibine exerce une action rétrocontrôle négative sur l'hypophyse pour inhiber la production de FSH, tandis que l'activine a un effet inverse (Oduwole *et al.*, 2021).

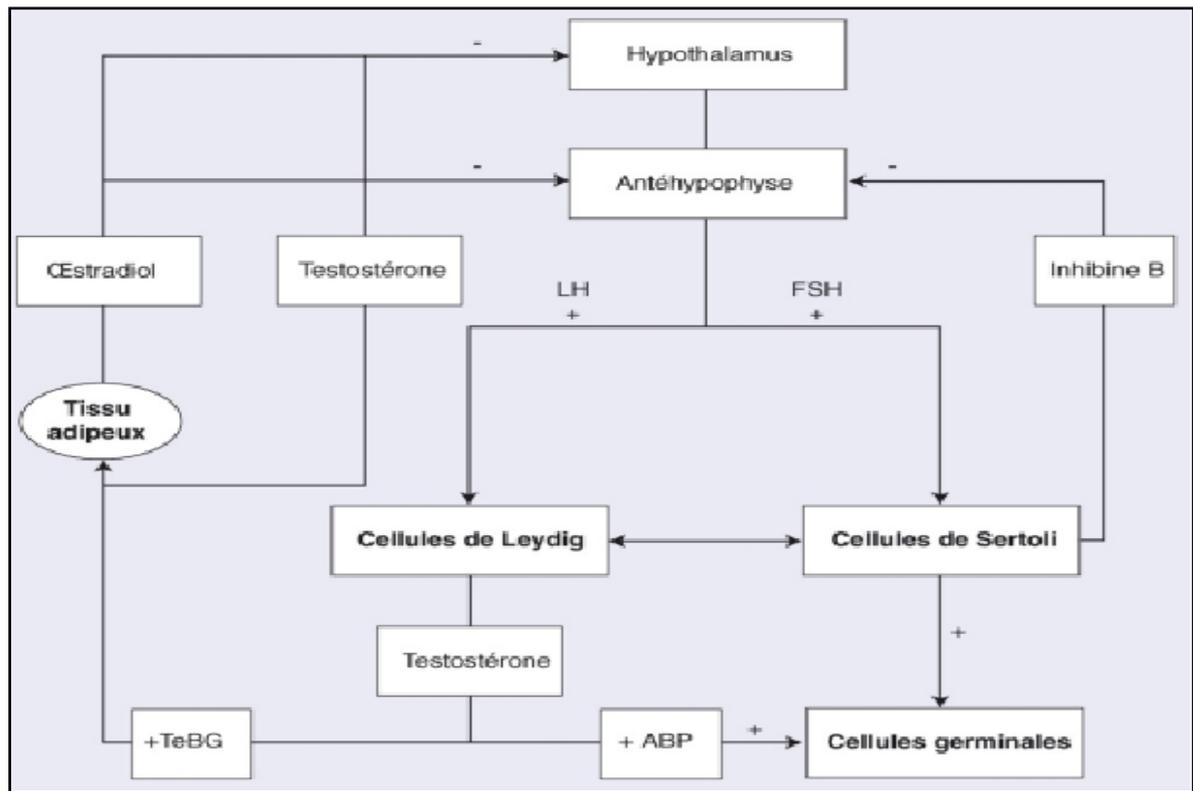


Figure 07 : Régulation hypothalamo-hypophysaire-gonadotrope des fonctions testiculaires chez l'homme (Schlosser *et al.*, 2007).

2. Voies génitales excrétrices

Les voies excrétrices génitales comprennent les canaux efférents, le canal épидидymaire, le canal déférent et l'urètre, qui mènent les spermatozoïdes depuis la sortie du testicule jusqu'à leur point d'émission dans le méat urinaire (Wu & De Cicco, 2022).

2.1. Canaux efférents

Les canaux efférents sont un ensemble de tubules parallèles plus ou moins minces et délicats qui relient le rete testis à un seul tube, l'épididyme (Hoque *et al.*, 2022).

2.2. Épididyme

Est un organe en forme de canal microscopique enroulé unique d'une longueur totale de près de 6 mètres. Les spermatozoïdes provenant du testicule sont recueillis par l'épididyme, qui fournit le cadre nécessaire à leur maturation. Il se compose de trois zones essentielles : la tête, le corps et la queue (James *et al.*, 2020).

2.3. Canal déférent

Le canal déférent est un long tube musculaire qui débute à l'épididyme et se dirige vers la cavité pelvienne, juste derrière la vessie. Dans le canal déférent, les spermatozoïdes matures sont transportés vers l'urètre (Schlegel *et al.*, 1996).

2.4. Canal éjaculateur

Il est créé par la combinaison du canal déférent et des vésicules séminales. Le tube d'éjaculation se jette dans l'urètre (Nguyen *et al.*, 1996).

2.5. Urètre

L'urètre est le conduit qui relie l'urine de la vessie à l'extérieur de l'organisme. Il a également pour rôle d'éjaculer le sperme lors de l'éjaculation (Stoddard & Leslie, 2023).

3. Glandes annexes

Les spermatozoïdes se nourrissent du liquide produit par les glandes annexes du tractus génital, à savoir la prostate, les vésicules séminales et les glandes bulbo-urétrales (Ricardo, 2018).

3.1. Vésicules séminales

Les vésicules séminales ont une taille assez importante, se trouvent dorsalement à la vessie et sont fixés à la prostate antérieure (glande coagulante). La majorité du liquide séminal est produit par les vésicules séminales (Aumüller & Riva, 1992).

3.2. Prostate

La prostate est une glande composée de nombreuses fibres musculaires. Se trouve juste en dessous de la vessie et s'attache à l'urètre proximal dans le petit bassin. Elle a pour but principal de produire une solution alcaline qui protège les spermatozoïdes dans le milieu acide du vagin. Des protéines et des enzymes de soutien sont également présentes dans le liquide qui nourrit les spermatozoïdes (Singh & Bolla, 2024).

3.3. Glandes de Cowper

Les glandes de Cowper, de la taille d'un pois, sont des glandes situées sous la prostate. Ils produisent lors de la stimulation sexuelle des glycoprotéines qui agissent comme un lubrifiant pour le sperme et provoque la sécrétion d'un liquide alcalin par les glandes bulbo-urétrale qui lutte contre l'acidité des résidus urinaires dans l'urètre, contribue à la neutralisation de l'acidité du vagin (Chughtai *et al.*, 2005).

4. Verge

Le pénis, également appelé verge, est l'organe de la copulation. Il se compose de trois parties cylindriques : deux tubes latéraux, les corps caverneux et un tube central, constitué de tissu spongieux, par lequel l'urètre passe. Elle est terminée par le gland, enveloppé par le prépuce, le méat urétral, par lequel l'urine et le sperme s'écoulent (Benoit & Giuliano, 1993).

Chapitre 02

**Infertilité masculine :
facteurs de risque et
étiologies**

1. Définitions

Fertilité: est la capacité de concevoir ou de donner naissance à un ou plusieurs enfants vivants

Fécondité: désigne l'état d'avoir une procréation. Si un enfant est né vivant, cela signifie que la fécondité est réelle.

Infécondité: désigne l'absence d'enfant aisé induit par un couple à un certain moment.

Cette infécondité peut être:

- **Primaire:** si le couple n'a jamais eu de grossesse.
- **Secondaire** si une grossesse évolutive ou non (fausse couche, grossesse extra-utérine, interruption volontaire de grossesse: IVG) est intervenue.

Fécondabilité : désigne le niveau de fertilité, c'est-à-dire le taux de probabilité de procréation par cycle. Elle est d'environ 25% lors des premiers essais chez un couple jeune, tombe à 16% après 6 mois et à 8% après 2 ans (Hamamah *et al.*, 1999).

Infertilité : il est traditionnel de considérer qu'une infertilité est déclarée après 24 mois de rapports sexuels normaux, en fréquence et en qualité, à l'intérieur d'un couple vivant régulièrement ensemble (Pontonnier *et al.*, 1996).

Stérilité : est définie comme l'incapacité totale et définitive de concevoir en raison d'une cause évidente et non curable d'infertilité (Khallouk *et al.*, 2010).

Infertilité masculine : est à l'origine de plus d'un tiers des infertilités du couple. Elle est en relation avec une altération quantitative et/ou qualitative du sperme d'origine congénitale ou acquise (Pontonnier *et al.*, 1996).

2. Données épidémiologiques

Actuellement, l'infertilité représente un défi majeur en termes de santé publique en raison de sa fréquence croissante, de sa répartition répandue et des défis associés à son traitement. Environ 15% des couples à l'échelle mondiale sont touchés par ce problème (Niang *et al.*, 2009). Environ 50% des jeunes couples en bonne santé aux États-Unis qui n'ont pas pu créer de grossesse au cours de leur première année de rapports sexuels non protégés concevront avec succès au cours des 12 mois suivants, même sans traitement spécifique. Dans 20 à 30% des cas d'infertilité, les hommes peuvent être les seuls responsables, avec une contribution globale à l'infertilité chez les couples de 50 % (Leslie *et al.*, 2024).

Le taux de stérilité chez les hommes varie d'une région à l'autre. Un taux d'environ 27,7% est observé en Australie et en Nouvelle-Zélande, 36% en Afrique du Sud, en Indonésie et en

Finlande, 38,9% en Iran, 42,4% au Nigeria, 30 à 40% au Canada et 30% au Maghreb (Ferrag, 2020).

En 2019, les régions qui ont enregistré les taux les plus élevés d'infertilité masculine étaient l'Afrique subsaharienne occidentale, l'Europe de l'Est et l'Asie de l'Est (Huang *et al.*, 2023).

Selon des chercheurs, il est estimé que la prévalence de l'infertilité masculine pure dans le monde pourrait varier de 2,5% à 12%. En Amérique du Nord, le taux d'infertilité masculine estimée se situe entre 4,5% et 6%, pourrait atteindre 8% à 12% en Europe de l'Est (Leslie *et al.*, 2024).

Selon une étude, la cause de l'infertilité est principalement attribuable à un facteur masculin, représentant 25,6%. Une étude similaire a révélé que dans la population française, une prévalence de 20% de l'infertilité totale était due exclusivement à un facteur masculin. De même, d'autres chercheurs ont utilisé un questionnaire de l'OMS en Sibérie occidentale pour montrer un taux de 6,4%, tandis que d'autres, ont observé une prévalence de 42,4% (Leslie *et al.*, 2024).

En 1940, on comptait environ 113 millions de spermatozoïdes par millilitre, mais cela a diminué à 66 millions/ml dans les années 1990. Cette tendance a persisté à travers le globe, avec une baisse de 51,6% du nombre moyen de spermatozoïdes entre 1973 et 2018. Ce qui est encore plus inquiétant, c'est que le taux de déclin a augmenté après 2000, passant d'une baisse de 1,16% par an après 1972 à 2,64% par an après 2000 (Leslie *et al.*, 2024).

Selon les études nationales réalisées par le ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière entre 1992 et 2002, plus de 300 000 couples en Algérie rencontrent des problèmes d'infertilité, ce qui représente entre 10% et 12% de la population concernée (Coat *et al.*, 2011).

3. Anomalies spermatiques

3.1. Aspermie

: est un problème qui se manifeste par l'absence de sperme (Anéjaculation). L'aspermie peut être causée par plusieurs facteurs, allant des facteurs psychologiques à l'obstruction ou déclenchée par des maladies antérieures (Manikandan & Dorairajan, 2018).

3.2. Hypospermie

: est caractérisée par un faible volume de sperme éjaculé, inférieur à 1,5 ml. Il existe différentes causes de l'hypospermie comme l'éjaculation rétrograde partielle, l'absence de conduits déférents et des vésicules séminales,

l'éjaculation fréquente et la chirurgie du col de la vessie ou encore le surpoids (Zhou *et al.*, 2022).

3.3. Hyperspermie

: un homme présente une hyperspermie lorsqu'il produit régulièrement un volume de sperme supérieur à la normale (6,3 ml ou plus) après 3 jours d'abstinence (Cooke *et al.*, 1995).

3.4. Oligospermie : aussi connue sous le nom d'oligozoospermie, se caractérise par un nombre restreint de spermatozoïdes. Selon l'OMS, l'oligospermie est diagnostiquée lorsque le nombre total de spermatozoïdes est inférieur à 15 millions de spermatozoïdes par millilitre (Choy & Amory, 2020).

3.5. Azoospermie

: l'azoospermie est définie comme l'absence totale de spermatozoïdes dans l'éjaculat. Elle peut avoir deux formes : soit **obstructive** (ou excrétoire), c'est-à-dire causée par une obstruction des canaux qui transportent le sperme ; soit **sécrétoire**, c'est-à-dire causée par un problème de formation des spermatozoïdes dans les tubes séminifères. Il est possible que l'azoospermie d'origine obstructive soit causée par des causes infectieuses, génétiques, ou environnementales (Cioppi *et al.*, 2021).

3.6. Cryptozoospermie : une cryptozoospermie est diagnostiquée chez un homme lorsque le nombre de spermatozoïdes par millilitre est inférieur à 100 000 (Wren *et al.*, 2023).

3.7. Asthénospermie : l'asthénospermie, ou faible motilité des spermatozoïdes, est définie par un pourcentage de spermatozoïdes mobiles inférieur à 40 % dans l'éjaculat, ou un pourcentage de spermatozoïdes se déplaçant vers l'avant inférieur à 32 %. La motilité des spermatozoïdes est directement liée à la capacité de reproduction masculine (Liu *et al.*, 2021).

3.8. Nécospermie : les termes médicaux nécospermie ou nécrozoospermie sont employés lorsque la quantité de spermatozoïdes morts dans un éjaculat dépasse 42%. Ce problème avec le sperme est une principale cause d'infertilité chez les hommes (Dumont *et al.*, 2017).

3.9. Tératospermie : également connue sous le nom de tératospermie, se produit chez les hommes lorsque plus de 95% de leurs spermatozoïdes présentent une morphologie inhabituelle (Chan *et al.*, 2023).

3.10. Leucospermie : la leucospermie, la leucocytospermie ou pyospermie est définie comme la présence de plus de 1 million de leucocytes dans 1 ml de sperme. Une leucospermie signifie qu'il y a une augmentation anormale de la quantité de leucocytes dans l'éjaculat (Riedel & Semm, 1980).

3.11. Globozoospermie : cette condition est principalement caractérisée par la présence de spermatozoïdes à tête ronde, l'absence de capuchon acrosomique et des défauts du cytosquelette autour du noyau. Les caractéristiques morphologiques de la globozoospermie se forment au cours de la spermiogenèse (Bhattarai *et al.*, 2023).

4. Facteurs de risque

Les problèmes de fertilité masculine sont fréquents et peuvent être impactés par divers facteurs de risque liés au mode de vie, tels que l'environnement, la nutrition, le tabagisme, le stress et les perturbateurs endocriniens (Bisconti *et al.*, 2021).

4.1. Age : la fertilité masculine diminue progressivement avec l'âge. Le processus de vieillissement peut influencer les altérations de l'ADN des spermatozoïdes. De plus, l'âge paternel avancé a été associé à des troubles neurocognitifs tels que l'autisme et la schizophrénie (Crosnoe & Kim, 2013).

4.2. Tabac : il est bien connu que les toxines présentes dans la fumée de cigarette génèrent des espèces réactives de l'oxygène, provoquant des dommages oxydatifs à presque tous les systèmes organiques. Ce stress accru entraîne diverses conséquences, notamment une altération de l'axe hormonal, pouvant aller jusqu'à la production de spermatozoïdes immobiles (Meyer & Harlev, 2020).

4.3. Alcool et drogues : tout comme le tabac, de nombreuses études ont démontré que la consommation excessive d'alcool et de diverses drogues peut avoir des effets néfastes sur la fertilité masculine (Finelli *et al.*, 2021).

4.4. Médicaments : ils peuvent avoir des effets négatifs sur la fertilité masculine de différentes manières. Certains médicaments peuvent perturber la spermatogenèse en altérant directement les testicules. D'autres peuvent agir en modulant l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique, qui régule la production de spermatozoïdes et de testostérone, ou avoir un impact sur les fonctions sexuelles. Ces effets peuvent être réversibles ou irréversibles, selon le médicament et la durée de son utilisation (Hocede, 2018).

4.5. Effet des pesticides : les pesticides peuvent agir comme des perturbateurs endocriniens,

ce qui signifie qu'ils peuvent interférer avec la synthèse, la sécrétion, le transport, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles dans le corps (Moreira *et al.*, 2021).

4.6. Chaleur

: des études ont montré que le stress thermique peut augmenter la température du tissu testiculaire, réduisant ainsi la concentration et la motilité des spermatozoïdes. Une température élevée peut réduire la motilité des spermatozoïdes en diminuant l'activité mitochondriale et la synthèse d'ATP, et peut entraîner des dommages à l'ADN des spermatozoïdes, augmentant ainsi le risque d'infertilité masculine (Hoang-Thi *et al.*, 2022).

4.7. Antécédents génétiques et familiaux : ces éléments constituent des facteurs de risque significatifs dans la compréhension et la prise en charge de l'infertilité chez un homme:

- les antécédents de cancer de l'appareil urogénital chez des membres de la famille proche (grand-père, père, oncle, frère) comme le cancer du rein, de la prostate, des testicules ou de la verge.
- les antécédents d'hypofertilité ou d'histoire familiale de difficulté de conception.
- les antécédents de maladies génétiques ou d'anomalies chromosomiques dans la famille, notamment la mucoviscidose, la trisomie et le syndrome de Klinefelter (Ferrag, 2020).

4.8. Obésité : chez les hommes, l'obésité est associée à plusieurs problèmes de santé sexuelle, notamment la dysfonction érectile, la qualité du sperme réduite et la prostatite. L'obésité perturbe la fertilité masculine et le potentiel de reproduction de plusieurs manières, notamment en altérant l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique, en perturbant la production de stéroïdes dans les testicules et en entraînant une dérégulation métabolique, notamment au niveau de l'insuline, des cytokines et des adipokines. De plus, l'obésité peut entraîner une condensation altérée de la chromatine, une fragmentation de l'ADN

accrue, une augmentation de l'apoptose et des changements épigénétiques pouvant être transmis à la progéniture (Leisegang *et al.*, 2021).

4.9. Antécédents infectieux : de nombreux micro-organismes, tels que les bactéries, les virus et les champignons, peuvent provoquer des infections urogénitales affectant différents sites tels que l'épididyme, le testicule et les glandes annexes, pouvant conduire à une hypofertilité. Ces infections peuvent altérer les paramètres spermatiques de plusieurs manières, notamment en induisant la production d'anticorps anti-spermatozoïdes, en provoquant une leucospermie qui entraîne un stress oxydatif, ou en obstruant les voies spermatiques (Schuppe *et al.*, 2017).

5. Étiologies de l'infertilité masculine

Il y a différentes causes d'infertilité masculine, classées généralement selon leur étiologie sous-jacente. Cela comprend les troubles endocriniens, qui représentent environ 2% à 5% des cas, les troubles du transport des spermatozoïdes, qui représentent environ 5%, les anomalies testiculaires primaires, qui sont à l'origine de 65% à 80% des cas, et les cas idiopathiques, pour lesquels aucune cause spécifique n'est identifiée, et qui représentent environ 10% à 20% des cas (Agarwal *et al.*, 2021).

5.1. Causes pré-testiculaires (endocriniennes)

Il est essentiel de maintenir les niveaux physiologiques des gonadotrophines afin d'atteindre des fonctions testiculaires normales (Sengupta *et al.*, 2021).

5.2. Causes testiculaires

Elles peuvent être dues à des causes congénitales (principalement des anomalies chromosomiques ou génétiques) ou à des facteurs externes, tels que les substances toxiques et les médicaments (Tableau 1) (Young, 2016).

Tableau 01: Infertilité masculine par anomalies d'origines chromosomiques, génétiques ou lésionnelles (Young, 2016).

<p>Chromosomiques Klinefelter (XXY) Anomalies du chromosome Y (Y isodicentrique) Hommes XX (SRY+ ou -) Translocations et inversions</p>
<p>Génétiques Microdélétions du bras long du chromosome Y (régions AZF) Insensibilité très partielle aux androgènes (MAIS) Mutations du récepteur de la FSH Mutation de TEX11</p>
<p>Lésions testiculaires congénitales Cryptorchidie Dysgénésies gonadiques à phénotypes masculins</p>
<p>Anomalies qualitatives des spermatozoïdes Globozoospermie Syndrome de Kartagener (Cils immobiles) M acrocéphales</p>

<p>Lésions acquises Traumatisme scrotal Orchidectomie Torsion testiculaire Oreillons Orchites infectieuses Radiothérapie Chimiothérapie Inclusions surrenaliennes intra-testiculaire (Bloc 21-hydroxylase classique)</p>
<p>Idiopathiques Oligospermies, oligo-astheno-tératospermie</p>
<p>Causes supposées Varicocèle (stade 3) Auto-immunes</p>

5.3. Causes post-testiculaires

Cela concerne une entrapartielle ou totale dans les voies spermatiques sous séminales masculines. Un exemple serait l'obstruction des canaux déférents, ce qui peut entraîner une incapacité à éjaculer (Young, 2016).

5.4. Troubles érectiles et éjaculatoires

- Dysfonction érectile
- Troubles de l'éjaculation (Lotti & Maggi, 2018).

5.5. Causes immunologiques

La présence d'anticorps anti-spermatozoïdes (AAS) sont détectés chez 5% à 15% des hommes atteints d'infertilité, la réaction auto-immune anti-spermatozoïdes entraîne une diminution notable de la qualité du sperme, avec des effets tels que l'agglutination des spermatozoïdes et une diminution de leur motilité, conduisant ainsi à l'infertilité masculine et affectant même l'implantation précoce et la conception (Chenet *al.*, 2023).

5.6. Infertilité idiopathique

L'infertilité idiopathique, également connu sous le nom d'infertilité inexplicée, est diagnostiquée lorsque les examens médicaux révèlent des spermatozoïdes normaux chez l'homme, ainsi qu'une ovulation normale, des trompes de Fallope et un utérus normal chez la femme, et qu'aucune autre cause d'infertilité n'est identifiée (Corsini *et al.*, 2023).

6. Diagnostic

Le diagnostic d'infertilité masculine repose principalement sur l'analyse du sperme.

6.1. Interrogatoire (anamnèse)

Dans la prise en charge de l'infertilité, l'anamnèse est essentielle. Elle vise à rechercher des antécédents familiaux d'infertilité, de cancers de l'appareil urogénital et de maladies génétiques (Van Eecke, 2020). Il permet de fournir des renseignements précis concernant:

- **Chirurgie, pathologies chroniques**
- **Antécédents andrologiques**
: chercher à identifier tous les événements susceptibles de perturber les fonctions testiculaires (Age ; épisodes de torsion, cryptorchidie, infections...)
- **Tabac**
- **Rapports sexuels**
- **Autres** : il est important de renseigner sur toute exposition excessive de l'individu à différents toxiques, qu'ils soient chimiques (comme les solvants, les pesticides, les métaux lourds) ou physiques (comme les températures extrêmes ou les rayonnements) (Van Eecke, 2020).

6.2. Examen clinique

Cet examen vise principalement à rechercher des signes d'hypogonadisme, qui évoquent une atteinte de la fonction endocrine testiculaire. Ces signes peuvent inclure la présence de gynécomastie, une diminution de la pilosité, de l'asthénie, une baisse de la libido et une répartition gynoïde des graisses. Le reste de l'examen est focalisé sur l'appareil urogénital (Van Eecke, 2020).

6.3. Spermogramme et spermocytogramme

Le recueil de l'échantillon par masturbation a lieu au laboratoire après une période d'abstinence sexuelle de 2 à 5 jours (Van Eecke, 2020).

Tableau 2: Interprétation du spermogramme (Marcelli *et al.*, 2009).

Normes	Anomalies
Volume du sperme : 2–6 ml	< 2 ml : hypospermie > 6 ml : hyperspermie
Numération des spermatozoïdes (spz) : > 20 millions/ml > 40 millions/éjaculat	Absence de spz : azoospermie Quelques spz : cryptozoospermie < 20 millions/ml ou < 40 millions/éjac : oligozoospermie
Mobilité à la 1 ^{re} heure > 50 %	< 50 % : asthénozoospermie
Morphologie normale des spz : > 30 % (classification de David) > 15 % (classification de Kruger)	< 30–15 % selon la classification : tératozoospermie
Leucocytes < 1 million/ml	> 1 million/ml : leucospermie
Vitalité des spermatozoïdes : > 50 %	< 50 % : nécrozoospermie

6.4. Echographie de l'appareil urogénital

Cet examen permet de mesurer le volume de chaque testicule (normal ≥ 16 ml) et de détecter d'éventuelles anomalies non détectées lors de l'examen clinique (Marcelli, 2009).

6.5. Examens complémentaires de seconde intention

- **Spermoculture** : est demandée en cas d'antécédents infectieux génito-urinaires et en présence d'anomalies du spermogramme
- **Test de migration- survie ou test d'optimisation** : est réalisé si des techniques de PMA sont envisagées.
- **Bilan hormonal** : est prescrit systématiquement en cas d'hypotrophie testiculaire à l'examen clinique, de signes d'hypogonadisme et en cas d'anomalies importantes du spermogramme. Ce bilan consiste à doser ; la FSH, la LH, l'inhibine B, la testostérone (Van Eecke, 2020).

6.6. Étude génétique

La réalisation d'un caryotype et de l'étude du chromosome Y, visant à rechercher des délétions larges de régions chromosomiques appelées AZF (impliquées dans la spermatogenèse), est justifiée en cas d'oligozoospermie sévère (inférieure à cinq millions) ou d'azoospermie, car c'est dans ces situations qu'elles peuvent révéler des anomalies. Quant à l'étude du gène *CFTR* ou *ABCC7* (impliqué dans la mucoviscidose), elle est réalisée en présence d'anomalies des glandes et voies génitales (comme l'absence d'un ou deux canaux déférents, l'hypospermie, l'absence d'une ou des deux vésicules séminales, etc.) (Marcelli *et al.*, 2009).

7. Traitement

Le traitement des troubles de la fertilité masculine dépend de la précision du diagnostic, de l'évaluation des facteurs étiologiques en cause et de la prise en compte du partenaire féminin (Belarbi, 2015).

7.1. Traitement médical

7.1.1. Traitement antibiotique : pour les cas d'infections, une antibiothérapie adaptée pourrait être bénéfique et améliorer la fertilité.

7.1.2. Traitement hormonal: le traitement hormonal vise à corriger les déséquilibres hormonaux liés à un dysfonctionnement hypothalamique, hypophysaire ou testiculaire (Belarbi, 2015).

7.2. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical de l'infertilité masculine vise à éliminer les obstacles anatomiques qui peuvent empêcher la production et la maturation des spermatozoïdes, que ce soit dans les testicules ou dans l'épididyme, ou encore à résoudre des problèmes liés à l'éjaculation (Belarbi, 2015).

7.3. Techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP)

Les techniques ne peuvent être envisagées que dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire complémentaire, formée et équipée. Malgré leur succès, les techniques d'AMP demeurent un traitement symptomatique de l'infertilité alors que la cause sous-jacente n'a pas été identifiée et corrigée.

7.3.1. Insémination artificielle (IA) : cette technique est indiquée dans les cas de production de spermatozoïdes en nombre anormalement bas ou lorsque la proportion de spermatozoïdes sains est trop faible (Liamani, 2018).

7.3.2. Fécondation in vitro (FIV) : cette technique permet de contourner les problèmes de trompes (stérilité tubaires) et d'approcher les spermatozoïdes des ovocytes (infertilité masculine peu importantes) (Liamani, 2018).

7.3.3. Injection Intracytoplasmique des Spermatozoïdes (ICSI)
: consiste à sélectionner un seul spermatozoïde et à le micro-injecter dans l'ovocyte. Elle présente le taux de succès le plus élevé actuellement l'injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde (Belarbi, 2015).

7.3.4. Injection intracytoplasmique des spermatozoïde morphologiquement sélectionné (IMSI) : l'IMSI est indiquée dans les cas d'échecs d'implantation en ICSI, les tératospermies sévères, les fragmentations d'ADN élevées, ainsi que dans les cas où il y a peu d'ovocytes disponibles. La pré-sélection minutieuse du spermatozoïde est donc une étape cruciale pour le succès de l'IMSI.

7.3.5. Spermatozoïdes prélevés dans l'épididyme ou dans le tissu testiculaire
: ces techniques sont utilisées en cas de malformations congénitales (agénésie des canaux déférents) qui empêchent le passage des spermatozoïdes au moment de l'éjaculation. Les spermatozoïdes peuvent être prélevés dans l'épididyme par microchirurgie ou par MESA (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration). Ils peuvent également être obtenus à partir de tissu testiculaire par biopsie, en cas d'azoospermie sécrétoire ou obstructive avec obstacle proximal. Cette technique est appelée TESE (Testicular Sperm Extraction). Les spermatozoïdes prélevés par MESA ou TESE sont ensuite utilisés pour une tentative de fécondation par ICSI (Belarbi, 2015).

8. Conseil génétique

En contournant les barrières de sélection naturelle, l'ICSI rend possible la transmission de facteurs génétiques d'infertilité et d'autres handicaps qui peuvent être directement ou indirectement liés, présentant un risque éventuel pour la descendance (Belarbi, 2015).

9. Prise en charge de l'infertilité en Algérie

L'infertilité affecte environ 15% des couples en Algérie, et cela peut toucher aussi bien les hommes que les femmes. Pour aider ces couples, différentes techniques médicales sont utilisées, telles que l'insémination artificielle avec le sperme du conjoint (IAC), la fécondation in vitro (FIV) et la micro-injection (ICSI). Dès le début de la procréation médicalement assistée en Algérie, les praticiens ont adopté une approche déontologique en s'abstenant de pratiquer des actes contraires aux lois de la nature, notamment en bannissant les choix relatifs au sexe et à la couleur de l'enfant (Liamani, 2018).

10. Contraintes éthiques de l'AMP en Algérie

En Algérie, où les traditions et la religion jouent un rôle important, l'AMP soulève des questions éthiques complexes, d'autant plus que l'information sur ce sujet est souvent limitée. Cependant, le législateur algérien a reconnu l'AMP comme une technique médicale moderne de conception après l'adoption de l'Ordonnance n° 05-02 du 27 février 2005, modifiant et complétant la loi n° 84-11 du 9 juin 1984 portant code de la famille.

L'AMP

a été réalisée au CHU d'Hussein Dey, au début des années 90, avec neuf naissances enregistrées par fécondation in vitro, plaçant ainsi l'Algérie comme le premier pays africain à réussir cette performance et comme un précurseur en la matière (Liamani, 2018).

Chapitre 03

Génétique de l'infertilité masculine

1. Variations associées à l'infertilité masculine

L'infertilité se définit comme l'incapacité de concevoir après un an de rapports sexuels non protégés, touchant environ 15% des couples dans le monde. C'est une maladie complexe avec des causes à la fois génétiques et environnementales. Parmi les causes génétiques bien connues on retrouve les anomalies du caryotype, les microdélétions sur le chromosome Y et les mutations du gène CFTR de la fibrose kystique (Sezgin *et al.*, 2018).

L'identification des mutations génétiques à l'origine de l'infertilité chez l'homme reste cependant incomplète. Ces mutations sont classées en quatre compartiments (hypothalamo, hypophyse, gonadique et voie d'écoulement). Les diagnostics d'infertilité incluent : l'hypogonadisme hypogonadotrophique (compartiments I et II), l'hypogonadisme hypergonadotrophique (III) et les troubles obstructifs (compartiment IV) (Layman, 2002). La plupart des mutations génétiques identifiées à ce jour affectent la fonction gonadique. Les pathologies syndromiques affectent plusieurs fonctions physiologiques, dont l'infertilité, définissant ainsi l'infertilité syndromique. Pour les infertilités non-syndromiques, les mutations génétiques affectent uniquement la spermatogenèse (Ben Rhouma *et al.*, 2019).

Trois arguments soutenant l'origine génétique de l'infertilité peuvent être avancés :

- les réarrangements chromosomiques sont plus fréquents chez les hommes infertiles que dans la population générale. Ces réarrangements pourraient entraîner à la fois des problèmes mécaniques lors de la méiose et l'inactivation d'un gène crucial pour la spermatogenèse.
- des cas familiaux de stérilité ont été documentés, avec plusieurs membres d'une même famille touchés sur plusieurs générations (par exemple, oncle et neveu). La présence de consanguinité chez les parents de certains patients stériles suggère une transmission récessive de gènes mutés impliqués dans la spermatogenèse.
- les modèles animaux montrent que des mutations génétiques, spontanées ou induites, peuvent entraîner l'infertilité.

La recherche d'anomalies génétiques chez l'homme s'est appuyée sur trois approches : la cytogénétique, l'étude de gènes candidats identifiés chez les modèles murins, et les études familiales (Vialard *et al.*, 2009).

Les facteurs génétiques de l'infertilité masculine peuvent être autosomiques ou gonosomiques, chromosomiques ou géniques (Szerman, 2003).

1.1. Causes génétiques gonosomiques

1.1.1. Anomalies chromosomiques

1.1.1.1. Syndrome de Klinefelter : est caractérisé la présence de deux chromosomes X ou plus. Décrit pour la première fois en 1942 par Harry Klinefelter. Les hommes atteints de ce syndrome ont généralement une grande taille et de petits testicules. Le caryotype le plus courant associé au KS est 47, XXY, représentant plus de 90 % des cas. L'acquisition du chromosome X supplémentaire est généralement observée lors d'une non-disjonction méiotique ou post-zygotique (Los *et al.*, 2024).

1.1.1.2. Syndrome de Jacobs (XYY) : également connu sous le nom de syndrome 47,XYY, est une affection rare touchant environ 1 garçon sur 1000. Ce syndrome a été associé à des tendances antisociales chez certains hommes. Les symptômes peuvent inclure une grande taille, une macrocéphalie, un hypertélorisme et une macroorchidie. Bien que certains hommes 47,XYY soient infertiles, ceux qui peuvent se reproduire ont généralement une progéniture avec un caryotype normal. Cette condition n'est pas héréditaire et est généralement causée par une non-disjonction chromosomique lors de la méiose II chez le père ou par une non-disjonction mitotique postzygote pendant le développement embryonnaire précoce (Sood & Clemente Fuentes, 2022).

1.1.1.3. Syndrome du male 46,XX : également appelé 46,XX désordre de développement testiculaire (DSD) est une affection rare, avec une prévalence de 1 sur 20 000 à 25 000 nouveau-nés masculins. Elle se caractérise par un phénotype masculin malgré un caryotype 46, XX.

1.1.1.4. Dysgénésie gonadique mixte 45,X/46,XY : est associée à la mosaïque 45, X/46,XY et se caractérise par un tableau clinique variable. Généralement, le développement testiculaire est asymétrique chez les individus atteints. Les patients peuvent présenter une cryptorchidie, un hypospadias et une dysgénésie testiculaire, entraînant une insuffisance en testostérone (Cazin, 2023).

1.1.2. Anomalies géniques

1.1.2.1. Anomalies des récepteurs aux androgènes : le syndrome de résistance complète aux androgènes (SRCA), anciennement appelé testicule féminisant (TF), est une affection rare qui représente la forme complète des pseudohermaphroditismes androgéniques. Il s'agit d'une maladie récessive liée à l'X, due à des mutations au niveau de Xq11-q12 des gènes du récepteur des androgènes (Lachiri *et al.*, 2015).

1.1.2.2. Dysplasie olfacto-génitale de Kallmann de Morsier : est caractérisé par l'association d'un hypogonadisme hypogonadotrope et d'une anosmie ou hyposmie. Il présente une variabilité génétique et phénotypique. Il touche environ 1 garçon sur 10 000 (Marhari *et al.*, 2019). Bien que la plupart des cas soient sporadiques, des formes familiales ont également été rapportées (Zaghouani *et al.*, 2013).

1.2. Causes génétiques autosomiques

1.2.1. Anomalies chromosomiques

1.2.1.1. Translocations robertsoniennes : elles impliquent généralement les chromosomes acrocentriques (13-15, 21, 22). Ces derniers sont constitués de séquences répétées en tandem, les NOR (Nucleolar Organizer Region). Ce sont des gènes d'ARN ribosomiaux. Les déséquilibres dans les spermatozoïdes des patients porteurs de ces translocations sont observés dans environ 10 à 15% des cas (Vialard *et al.*, 2009 ; Digumarthi *et al.*, 2021).

1.2.1.2. Translocations réciproques entre autosomes : elles peuvent bloquer la spermatogenèse, parfois jusqu'à entraîner une azoospermie. Cependant, les stades d'arrêt de la spermatogenèse varient selon les translocations (Benkhalifa *et al.*, 2002).

1.2.1.3. Translocations réciproques autosome-gonosome : elles sont considérées comme très défavorables pour la spermatogenèse, car elles sont souvent associées à l'azoospermie (Benkhalifa *et al.*, 2002).

1.2.1.4. Inversions paracentriques et péricentriques : les porteurs hétérozygotes d'inversions ne montrent généralement pas de symptômes, mais peuvent rencontrer des problèmes de reproduction en raison de perturbations dans le processus méiotique, entraînant des troubles de la spermatogenèse et/ou la production de gamètes génétiquement déséquilibrés (Julian, 2010).

1.2.1.5. Chromosomes en anneaux : le syndrome du chromosome 13 en anneau est une anomalie chromosomique rare, mais elle est considérée comme la plus fréquente parmi les anomalies en anneau. Des malformations des organes génitaux ambigus ont été rapportées chez les personnes présentant un chromosome 13 en anneau.

L'examen des tissus testiculaires a également révélé un arrêt de maturation au stade spermatocytaire (Zamanian *et al.*, 2023).

1.2.2. Anomalies géniques

1.2.2.1. Anomalie du gène *CFTR* : l'identification de mutations du gène *CFTR* chez les patients atteints de mucoviscidose, qui présentent généralement une agénésie bilatérale des canaux déférents (ABCD), a permis de mettre en évidence le rôle de ce gène dans les agénésies des déférents isolées. Cette malformation représente environ 2 % des cas d'infertilité masculine et près de 25% des azoospermies obstructives. Les hommes porteurs de cette malformation ont souvent deux mutations *CFTR* : une mutation majeure (p.F508del) associée à une mutation mineure (R117H), avec éventuellement un polymorphisme (allèle 5T) qui aggrave son effet (Coutton *et al.*, 2012).

1.2.2.2. Immobilité ciliaire ou syndrome de Kartagener : est généralement connu pour ses complications respiratoires, cardiaques et les défis lors d'une intubation, plutôt que pour son impact sur la fertilité masculine. Cette maladie rare est causée par des mutations dans les gènes de la dynéine, ce qui perturbe le mouvement flagellaire en affectant l'attachement des bras de dynéine (Ceccaldi *et al.*, 2004).

1.2.2.3. Mutations des gènes *INSL3-LGR8* : les protéines *INSL3* et *LGR8/GREAT* semblent fonctionner comme ligand et récepteur respectivement, jouant ainsi un rôle crucial dans le développement du gubernaculum, qui est impliqué dans la descente testiculaire (Ferlin *et al.*, 2003).

1.2.2.4. Mutations du gène *POLG* : le gène *POLG* code pour l'ADN polymérase gamma mitochondriale. Les mutations affectant ce gène pourraient influencer le processus de fécondation. Il est localisée en 15q25, cette région est responsable à la fois de la réplication et de la réparation de l'ADN mitochondrial. Un motif de répétition CAG, répété 10 fois (CAG)₁₀, est présent dans le premier exon. La répétition CAG présente une polymorphie de longueur, avec un allèle dominant comportant 10 répétitions qui est considérée comme allèle courant. En revanche, les allèles mutants (autres que dix) ont été associés à des cas d'oligospermie ou d'oligoasthénospermie dans le cadre de l'infertilité masculine (Poonghothai, 2013).

2. Chromosome Y et l'infertilité masculine

Le chromosome Y, le plus petit chromosome du génome haploïde, représente environ 2 à 3% de celui-ci et peut contenir entre 70 et 200 gènes, se compose largement de

séquences répétées (gènes, pseudo-gènes, séquences rétrovirales endogènes). Il est constitué d'un bras court (Yp) et d'un bras long (Yq), séparés par une région centromérique essentielle pour la ségrégation chromosomique (Bienvenu *et al.*, 2003).

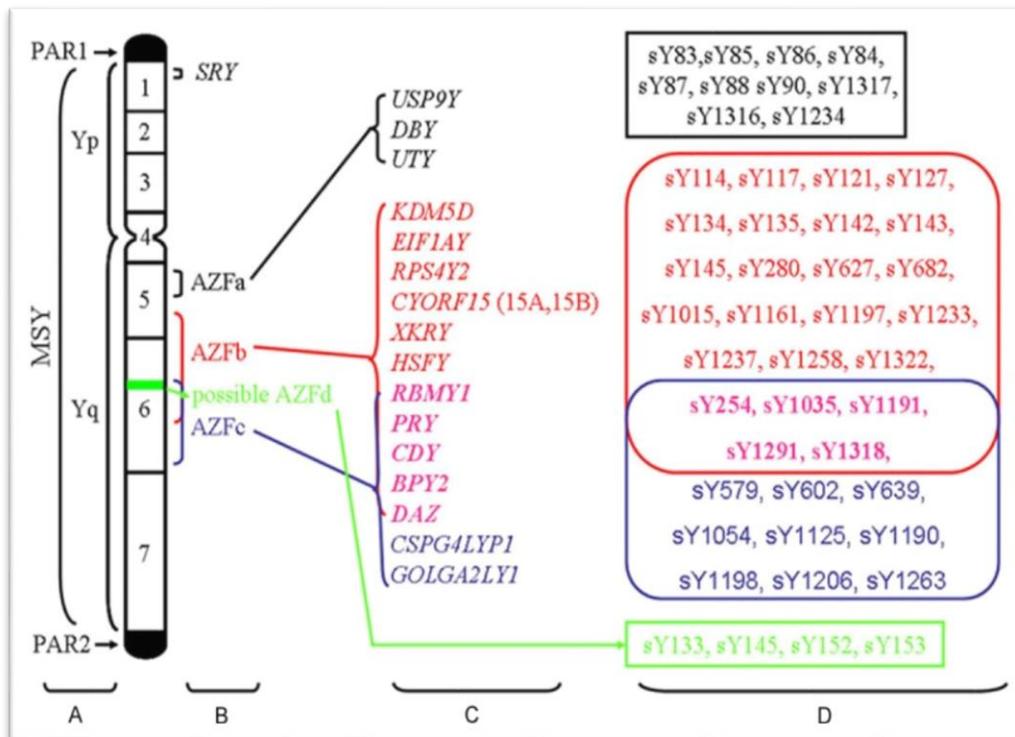


Figure 8 : Schéma du chromosome Y humain montrant les loci AZF, les gènes associés et les marqueurs STS (Wei Yu *et al.*, 2015).

L'analyse cytogénétique a permis d'identifier plusieurs régions du chromosome Y : les régions pseudo-autosomiques (y compris PAR1 et PAR2), les régions euchromatiques et hétérochromatiques. Les régions pseudo-autosomiques sont situées aux extrémités télomériques du chromosome et couvrent environ 5% de sa longueur. Yp et Yq11 sont constitués de régions d'euchromatine, tandis que la partie distale du bras long (Yq12) est constituée d'hétérochromatine. La région spécifique à l'homme du chromosome Y (RMD), anciennement appelée région non recombinante de Y, abrite à la fois des séquences euchromatiques et hétérochromatiques, représentant 95% de la longueur du chromosome Y. Les séquences euchromatiques MSY (Male-Specific Y) contiennent 8 Mb de Yp et 14,5 Mb de Yq, subdivisées en trois classes discrètes : X-transposée (3,4 Mb), X-dégénérée (8,6 Mb) et ampliconique (10,2 Mb)(Wei Yu *et al.*, 2015).

Le chromosome Y humain est crucial pour le développement normal des testicules et la spermatogenèse. En 1976, Tiepolo et Zuffardi ont été les premiers à suggérer l'implication du chromosome Y dans l'infertilité masculine. Il est postulé que tout au long de l'évolution,

le chromosome Y a accumulé un grand nombre de gènes spécifiques aux testicules, nécessaires à la spermatogenèse, et que toute délétion de ces gènes peut entraîner une infertilité (Dhanao *et al.*, 2016).

2.1. Le facteur AZF (Azoospermia Factor) : des facteurs AZF ont été identifiés chez six hommes azoospermes qui étaient porteurs de chromosomes Y dépourvus de leur région hétérochromatique distale du bras long et d'une partie de la région euchromatique. Il a été observé que 5 à 10% des cas d'azoospermie non obstructive ou d'oligospermie étaient associés à des microdélétions sur le bras long du Y, au niveau des locus AZFa (Yq11.22), AZFb et AZFc (Yq11.23). Le locus AZFb s'étend sur 3,2 Mb et chevauche AZFc sur 1,5 Mb (Cazin, 2023).

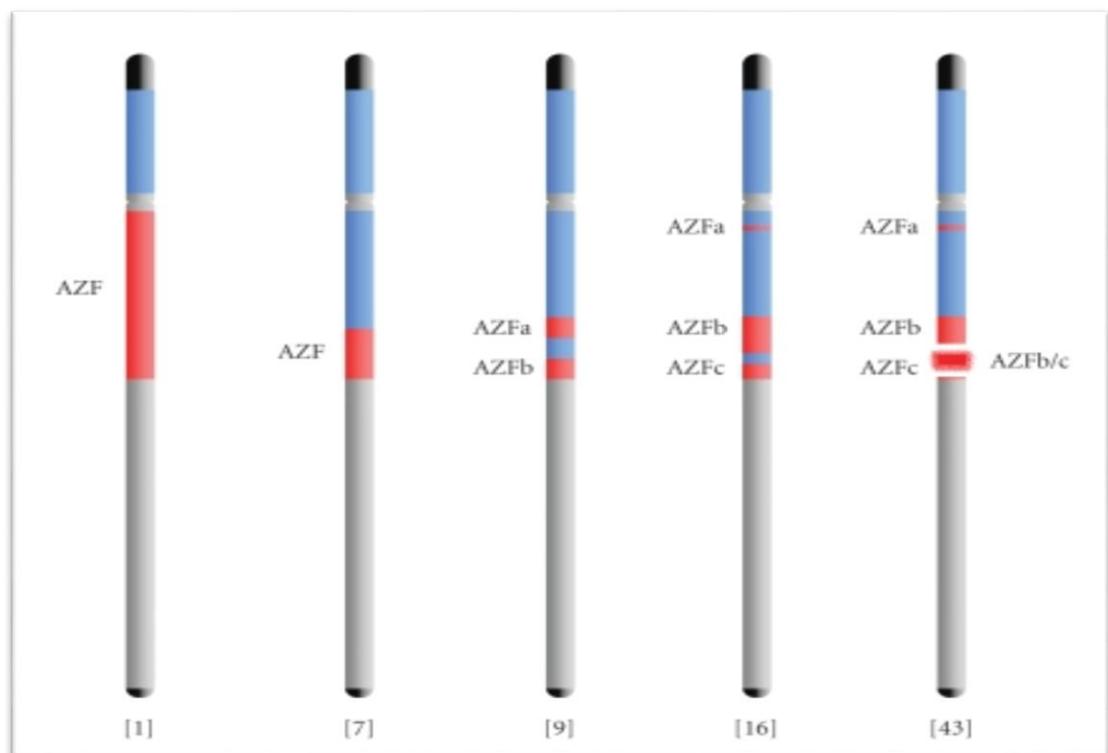


Figure 9 : Cartographie de la région du facteur d'azoospermie (AZF) dans le chromosome Y humain (Costa *et al.*, 2010).

2.2. Gènes et familles de gènes sur les régions du AZF

2.2.1. Région AZFa : la région AZFa est localisée dans la région proximale Yq dans l'intervalle de délétion 5, avec une taille estimée d'environ 800 kb. Plusieurs gènes ont été identifiés dans cette région. Ces gènes comprennent l'homologue du gène de développement de la Drosophile, Fats Facets (DFFRY ou USP9Y), Dead Box Y (DBY), Ubiquitous TPR motif Y (UTY) et une isoforme de Thymosine B4Y (TB4Y) (Krausz & Fellous, 2003). Les délétions de ce locus sont associées au syndrome de Sertoli Cell Only,

caractérisé par l'absence totale de cellules germinales, ainsi qu'à un petit volume testiculaire (Rani *et al.*, 2019).

2.2.2. Région AZFb : elle s'étend de l'intervalle de délétion 5 à la région proximale de l'intervalle de délétion 6, avec une taille estimée entre 1 et 3 Mb. À ce jour, cinq gènes ont été identifiés dans cet intervalle : RNA-Binding Motif RBM (anciennement appelé *YRRM*), Chromodomaine Y (*CDY*), XK Related Y (*XKRY*), Eucaryotic Translation Initiation Factor 1A (*eIF-1A*) et Selected Mouse cDNA on Y (*SMCY*). *RBM*, *CDY* et *XKRY* ont de multiples copies sur le bras long du chromosome Y (Krausz & Fellous, 2003). L'absence d'AZFb provoque l'arrêt de la spermatogenèse au stade spermatocytaire primaire. Cette condition est associée à l'azoospermie (Yao Deng *et al.*, 2022).

2.2.3. Région AZFc : anciennement appelée région minimale AZF, est située à proximité de l'hétérochromatine. Elle a une taille d'environ 1,4 Mb et contient les gènes *DAZ* (Deleted in Azoospermia), deux copies de PTP-BL Related Y (*PRY*), Basic Protein Y2 (*BPY2*), Testis Transcript Y2 (*TTY2*), ainsi que des copies de *CDY* et *RBM* (Krausz & Fellous, 2003). L'absence totale du locus AZFc conduit à une oligozoospermie ou à une azoospermie, ainsi qu'à un syndrome histologiquement caractérisé par des cellules de Sertoli seules (SCO), un arrêt de maturation (MA) ou une hypospermatogenèse (HS)(Golin *et al.*, 2021).

3. Anomalies de structure du chromosome Y

Bien que le chromosome Y soit de petite taille, des anomalies de structure ont été observées au niveau du caryotype.

3.1. Translocations impliquant le chromosome Y : il peut être impliqué dans des translocations avec le chromosome X, ou un autre chromosome Y surnuméraire. Ces translocations peuvent entraîner une grande variabilité de phénotypes, allant du masculin au féminin, en passant par des stades intermédiaires d'ambiguïtés sexuelles et/ou d'anomalies phénotypiques associées telles que petite taille, infertilité, dysmorphisme, retard mental, anomalies de la face, etc. La fréquence des translocations entre le chromosome Y et les autosomes est estimée à environ 1 sur 2000 dans la population générale (Faure, 2007).

3.2. Isochromosomes Y : les Y isocentriques, ou *idic(Y)*, sont des anomalies chromosomiques où le chromosome Y présente une structure en forme de V ou de X. Leur formation est attribuée à des événements de recombinaison intrachromosomique ou de

fusion entre chromatides sœurs après une cassure chromosomique. Les idic(Y) sont instables en raison de la présence de deux centromères, ce qui peut conduire à des mosaïcismes chromosomiques. Les manifestations cliniques des idic(Y) sont variées et peuvent inclure le syndrome de Turner chez les femmes, des troubles de la fertilité chez les hommes, des anomalies des organes génitaux, une dysgénése gonadique, une petite taille, entre autres (Yang & Hao, 2019).

3.3. Chromosomes Y en anneau : en général, le phénotype est masculin car le gène SRY est souvent conservé. Cependant, il peut être féminin si le gène SRY est perdu lors de la formation de l'anneau, ou s'il existe une lignée cellulaire 45,XO importante. Les mosaïques 45,X/46,X r(Y) sont fréquentes en raison de l'instabilité mitotique de ces chromosomes en anneaux (Ravel & Siffroi, 2009).

3.4. Polymorphismes du chromosome Y

3.4.1. Longueur de l'hétérochromatine : la région hétérochromatique en Yq12 du chromosome Y humain varie en taille d'un individu à l'autre, mais cela n'entraîne généralement pas d'anomalies phénotypiques.

3.4.2. Satellites du chromosome Y : la présence de satellites en Yqs est considérée comme une variation normale qui n'a généralement pas d'incidence sur le phénotype (Liamani, 2018).

3.4.3. Inversions du chromosome Y : les inversions du Y sont généralement considérées comme des variants sans conséquence phénotypique majeure. Elles peuvent entraîner une infertilité masculine lorsqu'elles sont associées à une délétion dans les régions AZF (Faure, 2007).

4. Première étude des microdélétions du chromosome Y chez des hommes algériens infertiles atteints d'oligo- ou d'azoospermie idiopathique

Cette étude a été menée par Chellat et al. (2012) et a analysé 80 hommes infertiles et 20 témoins fertiles, et a rapporté une microdélétion dans la région AZFc chez un homme azoospermique (1/49, 2%) et une fréquence globale de microdélétion de l'AZF de 1,3% (1/80). Aucune microdélétion n'a été observée dans le groupe OATS ou chez les témoins. La fréquence des microdélétions chez les hommes infertiles en Algérie était comparable à celle rapportée dans la littérature.

5. Méthodes de détection des microdélétions du chromosome Y

Le diagnostic des microdélétions du chromosome Y repose sur des réactions d'amplification en chaîne multiplexe (PCR multiplexe) utilisant des paires d'amorces pour des sites marqués uniques (STS) dans les trois régions du facteur d'azoospermie.

D'autres techniques moléculaires, telles que la DGGE et le transfert de Southern, peuvent être utilisées pour détecter les délétions partielles de gènes ou le mosaïcisme (Bienvenu *et al.*, 2003).

5.1. Une nouvelle méthode précise de détection de la microdélétion

Le gène DAZ est un candidat important pour l'infertilité masculine, car il est absent chez certains hommes atteints d'azoospermie ou d'oligospermie sévère. La PCR multiplexe a été toujours utilisée pour amplifier des loci d'ADN uniques dans Yq11. Cependant, cette approche peut présenter des limites en termes de faux positifs ou faux négatifs. Un homologue autosomique du gène DAZ, appelé DAZLA ou DAZH, a été identifié sur le chromosome 3 humain. Bien qu'il ne soit pas identique au gène DAZ sur le chromosome Y, il présente une certaine similarité de séquence. En utilisant cette similitude, une méthode d'électrophorèse sur gel à gradient dénaturant (DGGE) a été développée pour détecter les microdélétions du gène DAZ. Cette méthode permet une amplification simultanée du gène DAZ et de son homologue autosomique, offrant ainsi un contrôle interne lors de la détection des délétions. Cette approche a été utilisée avec succès pour détecter des délétions du gène DAZ chez des patients infertiles. Les résultats ont montré que l'absence du fragment DAZ était corrélée avec l'infertilité, tandis que les hommes fertiles présentaient une amplification préférentielle du gène DAZ. En conclusion, la méthode PCR-DGGE pour la détection des microdélétions du gène DAZ est simple, rapide et efficace, et peut être utile pour le dépistage de l'azoospermie non obstructive et de l'oligoasthénotératozoospermie sévère dans les cliniques d'infertilité (Lucas *et al.*, 2000).

6. Gènes liés au chromosome X

Les hommes héritent d'un seul chromosome X et sont hémizygotes pour les gènes liés à l'X. Des études génomiques antérieures ont révélé que le chromosome X contient un nombre important de gènes liés à la spermatogenèse. *TEX11* est le premier gène de méiose identifié sur le chromosome X, et il forme des foyers distincts sur les chromosomes méiotiques lors de la formation des gamètes mâles et femelles (Digumarthi *et al.*, 2021).

Les mutations du gène *TEX11* sont relativement fréquentes, représentant environ 1 % des cas (Chen Yu *et al.*, 2021).

7. Gène *SRY*

Le gène candidat, appelé *SRY* (Sex-determining Region Y), situé à l'extrémité du bras court du chromosome Y, présente de nombreuses similitudes avec le TDF, car il est le seul élément du chromosome Y nécessaire au développement masculin. Les études sur la protéine *SRY* et d'autres formes d'ambiguïté sexuelle devraient permettre de progresser dans la compréhension de la cascade de développement menant à la formation du testicule. (Poulat *et al.*, 1992).

8. Malformation Multiple des Flagelles des spermatozoïdes (MMAF)

L'infertilité masculine due à de multiples anomalies morphologiques des flagelles des spermatozoïdes (MMAF) se caractérise par une asthénozoospermie quasi-totale, résultant d'une variété d'anomalies flagellaires, telles que des flagelles courts, angulaires, absents ou présentant un calibre irrégulier (Mbango *et al.*, 2019). Des études récentes ont démontré que le MMAF est génétiquement hétérogène et que les gènes associés au MMAF ne représentent jusqu'à présent qu'un tiers des cas. À ce jour, environ 43 gènes liés au MMAF ont été identifiés, couvrant environ 30 % à 60% des patients atteints. Le MMAF est généralement hérité selon un mode autosomique récessif, suggérant une prévalence accrue dans les familles consanguines (Jiaxiong *et al.*, 2022).

9. Gènes impliqués dans des formes rares d'infertilité (Tératozoospermie)

9.1. Syndrome des spermatozoïdes multiflagellaires macrocéphaliques

Le syndrome des spermatozoïdes macrocéphales est un type autosomique récessif de tératozoospermie absolue causant l'infertilité voire la stérilité, avec un pronostic reproductif défavorable et des résultats médiocres lors des traitements. Dans sa forme classique, ce syndrome résulte d'un blocage de la méiose I, entraînant la formation de spermatozoïdes macrocéphales irréguliers et polyflagellés (Touzani, 2017). Différentes mutations du gène *AURKC* ont été associées à cette anomalie spermatique, dont les mutations récurrentes (c.144delC) et (p.Y248).

La protéine *AURKC*, est le troisième membre de la sous-famille Aurora des protéines kinases sérine/thréonine une kinase régulatrice du cycle cellulaire, et est exprimée spécifiquement dans le testicule, jouant un rôle crucial dans la condensation de la

chromatine et la fixation correcte des chromosomes homologues lors de la première division méiotique. Les mutations tronquantes, (c.144delC) et (p.Y248), sont susceptibles d'avoir un impact sévère sur la fonction protéique (Ghédir *et al.*, 2015).

9.2. Syndrome des spermatozoïdes globozoocéphalique

La globozoospermie est un sous-type majeur de tératozoospermie et est une cause rare mais grave de l'infertilité masculine caractérisée par des spermatozoïdes dont les têtes sont globuleuses et ne contiennent pas d'acrosome. Plusieurs gènes ont été identifiés comme jouant un rôle dans le développement de la tête des spermatozoïdes et sont associés au phénotype globozoospermique. Parmi eux, le gène DPY19L2 est le plus souvent affecté par des mutations chez les patients présentant ce phénotype (Coutton *et al.*, 2012).

Des études antérieures ont suggéré que plusieurs gènes ainsi que des mutations génétiques pourraient constituer la pathologie sous-jacente à la globozoospermie humaine, tels que *SPATA16*, les mutations dans le gène *SPATA16* ont été détectées dans des cas d'absence d'acrosome, ce qui conduit à la globozoospermie. Les mutations du gène *PICK1* empêchent la fusion des vésicules proacrosomiques, aboutissant ainsi à la globozoospermie. L'absence ou la disposition altérée de la protéine de la cicine, codée par la *CCIN*, est associée à la globozoospermie. Cette protéine est une composante majeure du cytosquelette de la tête des spermatozoïdes de mammifères.

Bien que les mutations de DPY19L2 soient responsables de jusqu'à 75 % des cas de globozoospermie, le spectre complet des mutations génétiques n'a pas encore été entièrement déterminé (Zhu, 2020).

10. Polymorphisme et infertilité masculine

10.1. DAZL et BOULE : le rôle crucial de la famille DAZ, comprenant la boule, le daz et le dazl, est significatif dans le processus de développement des cellules germinales. L'absence de DAZ est associée à une diminution de la fertilité masculine, car sa délétion conduit à l'absence de spermatozoïdes, entraînant ainsi l'infertilité chez les hommes. Boule, également désigné sous le nom de DAZ-1, représente le troisième membre de la famille DAZ, et est nécessaire à la spermatogenèse. Dans les cellules souches embryonnaires humaines, l'augmentation de l'expression de dazl favorise la formation des cellules germinales et facilite le processus de méiose (Xiao *et al.*, 2022).

10.2. FSHR : les variations génétiques dans la sous-unité bêta de l'hormone folliculo-stimulante (FSHB) (rs10835638, c.-211G > T) ainsi que dans le récepteur de

l'hormone folliculo-stimulante (FSHR) (rs1394205, c.-29G > A ; rs6165, c.919A > G ; rs6166, c.2039 A > G) pourraient altérer le processus normal de spermatogenèse et avoir un impact sur la capacité de reproduire (Qiuyue et al., 2017).

10.3. Variations du gène *MTHFR*

Les variations génétiques C677T et A1298C du gène *MTHFR* ont le potentiel de réduire l'activité enzymatique de méthylation, ce qui pourrait contribuer à l'infertilité masculine. Ces variations conduisent à la production d'une enzyme *MTHFR* instable et thermosensible, ce qui entraîne une augmentation des niveaux d'homocystéine dans le plasma (Fereshteh *et al.*, 2020).

10.4. Autres variations géniques liés à l'infertilité masculine (voir annexe 1).

11. Épigenétique de l'infertilité masculine

L'infertilité chez les hommes est due à de multiples facteurs, et dans 30 à 40 % des cas, ses causes demeurent inexplicées. L'épigénétique semble jouer un rôle important, affectant à la fois la qualité du sperme et pouvant, sous l'influence de l'environnement, entraîner des modifications génétiques transmises aux générations suivantes, connues sous le nom d'effet transgénérationnel (Lamothe *et al.*, 2018).

L'épigénétique se réfère à l'étude des altérations héréditaires de l'activité des gènes, ne résultant pas de changements dans la séquence d'ADN, mais influençant la façon dont les gènes sont activés ou désactivés. Ce domaine est largement reconnu pour son rôle dans divers processus physiologiques comme le vieillissement et la reproduction, ainsi que dans des conditions pathologiques telles que le cancer et les modifications induites par l'environnement. Malgré les nombreux débats dans la littérature scientifique, le lien entre l'épigénétique et l'infertilité masculine reste largement non résolu.

Durant le processus complexe de fécondation humaine, les spermatozoïdes doivent franchir plusieurs obstacles hostiles, notamment l'appareil reproducteur féminin, le cumulus oophorus, et enfin la zone pellucide, pour atteindre leur cible, le spermatozoïde, en tant que cellule hautement spécialisée, présente une architecture spécifique et des fonctions particulières qui sont essentielles pour une embryogenèse réussie. Les altérations épigénétiques au niveau des spermatozoïdes pourraient influencer leurs fonctions à divers niveaux, notamment par l'élimination des histones, les modifications chimiques de la structure des histones ou la méthylation de l'ADN.

La méthylation de l'ADN représente seulement l'un des mécanismes épigénétiques les plus examinés. Elle se produit durant le développement embryonnaire et est associée à divers processus physiologiques, dont l'empreinte génomique, l'inactivation du chromosome X et la régulation différentielle de l'expression génique. Ce processus, réversible et héréditaire, implique une modification chimique covalente se produisant dans les dinucléotides cytosine-phosphate-guanine (CpG), qui sont abondants à proximité des promoteurs de gènes. Suite à la fécondation, les allèles paternels subissent une déméthylation active, tandis que l'ADN maternel subit une déméthylation passive. Ainsi, dans les cellules germinales, les lignées germinales maternelle et paternelle subissent une réinitialisation, et la méthylation pourrait recommencer. Ce processus de reprogrammation de l'empreinte est crucial pour chaque cellule. Ensuite, les premières étapes de la spermatogenèse sont marquées par une réorganisation intense qui implique la méthylation de l'ADN. Cette méthylation est maintenue tout au long de la méiose et du développement ultérieur des gamètes, n'affectant que des gènes spécifiques. Les gènes imprimés échappent à la reprogrammation épigénétique après la fécondation, ce qui entraîne le maintien de la méthylation anormale de l'ADN des spermatozoïdes dans l'embryon en développement.

Dans ce cadre, plusieurs études ont documenté une forte corrélation entre les altérations de la méthylation de l'ADN de certains gènes spécifiques imprimés dans les spermatozoïdes et l'infertilité idiopathique chez les hommes, plus précisément, des études comparatives entre des hommes infertiles et des hommes fertiles ont mis en évidence une augmentation de l'odds ratio d'aberrations d'empreinte dans deux gènes spécifiquement imprimés : H19 et le transcrite spécifique du mésoderme (MEST). Par ailleurs, une corrélation entre l'infertilité et des anomalies de méthylation sur des gènes non imprimés a également été identifiée.

Toutes ces constatations ont suscité un vif intérêt scientifique pour l'exploration de la méthylation de l'ADN des spermatozoïdes en tant que marqueur diagnostique précieux et non invasif de l'infertilité (Santi *et al.*, 2017).

Partie pratique

Patients et méthodes

1. Patients et méthodes

1.1. Type d'étude

Dans le cadre de cette étude prospective, 20 cas d'infertilité masculine ont été étudiés afin de rechercher les microdélétions dans les régions AZFa, AZFb, AZFc situées sur le chromosome Y. Les participants de notre étude sont des hommes diagnostiqués avec une infertilité masculine et recrutés au niveau des structures privées des médecins urologues.

L'extraction d'ADN ainsi que la PCR ont été effectuées au niveau du laboratoire de biologie moléculaire de la faculté SNV de l'université Constantine 1 Frères Mentouri durant la période de 24 avril à mai 2024.

1.2. Recrutement des patients infertiles

Tableau 03 : Critères d'inclusion et d'exclusion des patients

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Tout patient présentant un spermogramme anormal	Homme célibataire ou marié venus pour une analyse de sperme en dehors d'un bilan d'infertilité
Tout patient consultant pour un trouble d'infertilité idiopathique	Patients présentant une infertilité secondaire
	Patient présentant une cause identifiée d'infertilité

2. Méthodes

2.1. Questionnaire

Un questionnaire a été conçu pour enregistrer toutes les informations nécessaires à notre étude tel que : l'âge, la varicocèle, les antécédents familiaux, les paramètres spermatiques...(Annexe 2).

2.2. Prélèvement sanguin

Chaque patient a subi une prise de sang par ponction veineuse périphérique, utilisant deux tubes Vacutainer de 5 ml contenant de l'EDTA. Si nécessaire, les échantillons ont été conservés au réfrigérateur à +4°C. Le prélèvement de sang a été réalisé au niveau du pli du coude par une infirmière, avec un garrot en place. Les patients étaient

en position demi-assise. Les tubes étaient étiquetés avec les noms, prénoms des sujets et la date du prélèvement.

3. Étude moléculaire

Notre étude moléculaire s'est déroulée en deux étapes : d'abord, une étape d'extraction de l'ADN, suivie d'une PCR (Polymerase Chain Reaction) pour la recherche du gène *SRY* ainsi que des microdélétions dans les trois régions spécifiques (AZFa, AZFb, AZFc).

3.1. Extraction de l'ADN (Technique au NaCl)

3.1.1. Principe

Les leucocytes sont lysés de manière hypotonique en utilisant une solution de Tris et EDTA (TE), puis traités avec du détergent (SDS) et de la protéinase K. L'ADN nucléaire libéré dans le milieu et les protéines associées sont digérés et éliminés par précipitation avec du NaCl. La pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation avec de l'éthanol absolu.

3.1.2. Préparation des leucocytes

- Dans un tube flacon de 50 ml, mettre le sang et compléter à 50 ml avec du TE 20:5 laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger 10 min à 3800 rpm.
- Aspirer le surnageant avec la trompe à vide.
- Ajouter quelques ml de TE 20:5 au culot, le remettre en suspension.
- Compléter à 25 ml avec du TE 20:5 et laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger dans les mêmes conditions que la première fois.

3.1.3. Extraction de l'ADN

- Transvaser le culot de leucocytes dans un tube Falcon de 15 ml.
- Ajouter 3ml de tampon de lyse (NaCl 400 Mm. EDTA 2Mm Tris 10Mn pH 8,2).
- Ajouter 200 µl de SDS à 10%.
- Ajouter 100µl de protéinase K à 10mg/ml.
- Agiter le tube sur une roue à 37°C une nuit.
- Le lendemain refroidir dans la glace.
- Ajouter 1 ml de NaCl 4 M et agiter vigoureusement à la main.
- Remettre 10 min dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger pendant 15 min à 2500 rpm.

- Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml, puis ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu (100%) préalablement refroidi et agiter en tournant le tube plusieurs fois : la pelote d'ADN s'est formée, visible à l'œil nu.
- Récupérer la pelote d'ADN par une pipette pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70% dans un tube Eppendorf stérile.
- Mettre la pelote dans un tube nunc.

3.1.4. Solubilisation de l'ADN

Pour réhydrater l'ADN, une quantité entre 300 à 1000 µl de solution de TE 10:1 est ajoutée en fonction de la taille de la pelote et de la concentration désirée. Les tubes sont laissés sur un agitateur rotatif à 37°C pendant toute une nuit, puis à température ambiante jusqu'à ce que la dissolution soit complète, ce qui prend généralement 1 à 2 jours.

3.2. PCR

La PCR permet de produire de manière exponentielle des quantités importantes d'ADN amplifié à partir d'un échantillon initial. Cette amplification repose sur la réplification d'une matrice d'ADN double brin. En moyenne, une PCR comporte entre 20 et 40 cycles, chaque cycle étant composé de trois étapes : la dénaturation, l'hybridation avec des amorces et l'élongation. Les produits de chaque cycle servent de matrice pour les cycles suivants, et ces trois étapes se déroulent de manière cyclique à des températures différentes.

3.2.1. Première étape : dénaturation thermique

Cette étape consiste à séparer les deux brins d'ADN en rompant les liaisons hydrogènes grâce à la chaleur. L'ADN double brin est chauffé à 94°C. Cette température est supérieure à la température de dénaturation (ou température de fusion, T_m) de l'ADN, ce qui permet de le convertir en simple brin. Ces brins simples servent ensuite de matrice pour les cycles d'amplification suivants.

3.2.2. Deuxième étape : hybridation des amorces ou « annealing »

Une fois les brins d'ADN séparés, la température de la réaction est abaissée à une valeur inférieure au T_m des amorces, généralement entre 45 et 70 °C, selon l'amorce utilisée. À cette température, des amorces spécifiques, qui sont de courtes séquences d'ADN complémentaires aux extrémités de la séquence cible, sont ajoutées à l'échantillon. Les amorces se lient aux régions complémentaires de l'ADN simple brin, initiant ainsi la synthèse d'une nouvelle chaîne d'ADN.

3.2.3. Troisième étape : élongation et extension d'amorce

À cette étape, une ADN polymérase thermostable, généralement la Taq polymérase, est utilisée. La réaction est maintenue à une température optimale pour l'activité enzymatique de la Taq polymérase, généralement autour de 68-72°C. La Taq polymérase allonge les amorces en incorporant les désoxynucléotides complémentaires à la séquence de la matrice à laquelle elles sont hybridées. La synthèse se déroule dans le sens 5' - 3'. À la fin de chaque cycle, deux copies de la séquence d'ADN cible sont obtenues. Comme la PCR est un processus cyclique, plusieurs cycles d'élongation sont réalisés. À chaque cycle, les brins d'ADN nouvellement synthétisés servent de matrices pour la synthèse de brins complémentaires supplémentaires. L'amplification est exponentielle, selon la formule 2^n , où n représente le nombre de cycles. Par exemple, une PCR de 30 cycles génère théoriquement 2^{30} copies de la cible initialement présente.

3.2.4. Préparation du milieu réactionnel de la PCR

Un milieu réactionnel de PCR, ou mix PCR, d'un volume final de 9 µl a été préparé. La quantité de chaque composant est multipliée par le nombre d'échantillons. Ce mix comprend :

- **Les dNTP** : désoxyNucléotides-TriPhosphates, composés de dATP, dTTP, dGTP et dCTP, qui sont les éléments de base utilisés par la Taq polymérase pour la synthèse des nouveaux brins d'ADN complémentaires.
- **La Taq polymérase** : extraite de la bactérie *Thermus aquaticus*, elle est thermorésistante avec une température optimale d'action de 72°C. Cette enzyme est utilisée pour synthétiser un nouveau brin d'ADN à partir du brin d'ADN matrice après s'être fixée à une amorce.
- **Le MgCl₂** : cofacteur essentiel pour la Taq polymérase.
- **Le tampon et le MgCl₂** : définissent un milieu avec un pH et une concentration saline optimaux pour le bon fonctionnement de l'enzyme.
- **L'eau (H₂O)** : utilisée comme solvant pour dissoudre tous les autres réactifs, diluer les échantillons d'ADN et les amorces, et pour assurer la transmission de la chaleur à tous les composants de la réaction.
- **Les amorces** : fragments courts d'ADN spécifiques, ici 4 amorces oligonucléotidiques correspondant au gène *SRY* (SRY 272), à la région AZFa (sY 84), à la région AZFb (sY 127), et à la région AZFc (sY254). Ces amorces

s'hybrident spécifiquement à l'un des deux brins d'ADN grâce à la complémentarité des bases.

Pour cette étape, les réactifs utilisés dans la PCR doivent d'abord être dilués selon la formule suivante :

$$C1 \times V1 = C2 \times V2$$

Sachant que :

C1 : concentration initiale de chaque réactif (mentionnée sur le tube).

V1 : volume initial requis pour la dilution (inconnu).

C2 : concentration finale (mentionnée dans le protocole utilisé).

V2 : volume final (en fonction du nombre de tubes).

$$V1 = C2 \times V2 / C1$$

Une fois que le volume initial (V1) est connu, le volume de l'eau distillée nécessaire pour la dilution de chaque réactif est calculé comme suit :

$$V2 - V1 = V \text{ eau distillée}$$

Tableau 04 : Préparation du mélange réactionnel.

Réactif	Vol/tube (µl)
dNTP	1,6
Tampon 10x	1
Amorce F (sens)	1
Amorce R (anti sens)	1
MgCl ₂	0,3
Taq polymérase	0,08
Eau distillée stérile (H ₂ O)	4,02
ADN	1

Tableau 05 : Séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région d'intérêt.

Amorce	Séquence nucléotidique
SRY 272 (Forward)	5'CTCTAAGTATCAGTGTGAAACGGGG 3'
SRY 272 (Reverse)	5' CGAAGCGGGATCTGCGGGAAGCGGG 3'
sY 84 (Forward)	5' AGAAGGGTCTGAAAGCAGGT 3'
sY 84 (Reverse)	5' GCCTACTACCTGGAGGCTTC 3'
sY 127 (Forward)	5'GGCTCACAAACGAAAAGAAA 3'
sY 127 (Reverse)	5' CTGCAGGCAGTAATAAGGGA 3'
sY 254 (Forward)	5'GGGTGTTACCAGAAGGCAAA 3'
sY 254 (Reverse)	5' GAACCGTATCTACCAAAGCAG 3'

Le mix PCR est préparé en fonction du nombre d'échantillons (voir tableau 1). Comme mentionné précédemment, nous avons utilisé 9 μ l de ce mélange avec 1 μ l d'ADN dans chaque tube de PCR pour chaque sujet. Les conditions pour le déroulement des cycles d'amplification par PCR sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 06 : Programme du thermocycleur pour l'amplification de la région d'intérêt.

Nombre de cycles	Etapes	Température (°C)	Durée
n = 37	Dénaturation initiale	94	5 min
	Dénaturation	94	30 s
	Hybridation	62	30 s
	Elongation	72	30 s
	Elongation finale	72	7 min

3.2.5. Contrôle des produits de la PCR

Après avoir réalisé la PCR, nous procédons à une étape de contrôle des produits obtenus. Cette étape permet de vérifier le bon déroulement de la technique et de détecter toute contamination éventuelle de l'ADN. Pour cela, nous utilisons une électrophorèse sur gel d'agarose à 2 % dans une cuve horizontale.

3.2.5.1. Préparation du gel d'agarose à 2%

Tout d'abord, nous préparons le gel en mélangeant 2 g de poudre d'agarose avec 100 ml de tampon TBE 1X (Tris Borate EDTA). Ensuite, nous ajoutons 10 μ l de bromure d'éthidium (BET), un colorant fluorescent qui se fixe à l'ADN. Après avoir dissoudre l'agarose au micro-ondes, le gel est versé sur une plaque d'une cuve horizontale, où un peigne est placé pour créer des puits de dépôt. Nous laissons ensuite le gel se polymériser à l'air libre.

3.2.5.2. Migration électrophorétique et révélation de la PCR

Nous procédons à la migration électrophorétique. Pour chaque puits du gel, nous déposons 10 μ l du produit de la PCR mélangé à 2 μ l d'un colorant de migration qui est le bleu de bromophénol (BBP), ce qui permet de suivre le front de migration. Nous incluons également un échantillon sans ADN (contrôle négatif) pour vérifier l'absence de contamination. Pour déterminer la taille des fragments obtenus, nous ajoutons un marqueur de poids moléculaire de 100 pb dans le dernier puits.

Le dépôt se fait du côté cathode (-) et le système est soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 30 minutes.

Une fois la migration terminée, le gel est exposé aux rayons UV dans un transilluminateur. Les fragments d'ADN marqués au bromure d'éthidium émettent une fluorescence visible, ce qui permet de visualiser les bandes correspondant aux fragments amplifiés. Les fragments d'ADN migrent à travers le gel en fonction de leur taille. Cette étape de migration électrophorétique et de révélation permet de confirmer la présence des fragments amplifiés et de déterminer leur taille.

Résultats et discussions

Un total de 20 sujets infertiles a été inclus dans notre étude.

1. Caractéristiques principales des patients

Nous avons pu recueillir les données clinico-biologiques concernant 20 patients infertiles et avons également effectué un prélèvement sanguin destiné à l'analyse moléculaire.

1.1. Répartition de la population d'étude selon l'âge

Il est courant de penser à tort que seules les femmes connaissent une baisse de fertilité à mesure que les années passent, certes la fertilité féminine diminue plus rapidement avec l'âge que celle d'un homme, mais de plus en plus des données suggèrent que l'âge affecte également la fertilité masculine. Donc il nous paraît intéressant de faire la corrélation entre l'âge et l'infertilité masculine dans notre étude. Les patients ont été répartis en quatre tranches d'âge de dix ans chacune, les résultats sont illustrés dans le tableau ci-dessous (Tableau 3).

Tableau 7: Répartition des patients selon l'âge.

Tranche d'âge	n	%
[25-35] ans	5	25
[36-46] ans	12	60
[47-57] ans	3	15
Total	20	100

L'âge moyen des patients était de 38, $41 \pm 6,17$ avec des extrêmes de 28 ans à 50 ans. La tranche d'âge la plus représentée dans notre série est celle des 36 à 46 ans, avec 12 patients, soit une fréquence de 60%. Elle est suivie par la tranche d'âge des 25 à 35 ans, avec 5 patients, représentant 25% de notre cohorte. Il est à noter qu'un seul patient a été diagnostiqué après l'âge de 50 ans. Selon cette répartition, nous pouvons suggérer que l'âge n'a pas d'impact significatif sur la fertilité masculine dans notre population d'étude.

La raison pour laquelle la plupart des patients font partie de la tranche d'âge [36-46] peut être expliqué par le fait que l'âge de mariage ainsi que les consultations pour un problème de fertilité se font beaucoup plus à partir de l'âge de 30 ans.

Des études ont montré que la motilité et la morphologie des spermatozoïdes se détériorent avec le temps. De plus, le volume de l'éjaculat peut diminuer, et le risque de dommages à l'ADN des spermatozoïdes augmente. Cela peut entraîner des difficultés pour concevoir, une augmentation des risques de fausses couches et des anomalies génétiques chez la progéniture (Harris *et al.*, 2011).

1.2. Répartition de la population d'étude selon les résultats du spermogramme

Il est notable que parmi les 20 patients, seuls 13 ont effectué le spermogramme. La répartition des patients présentant des spermogrammes anormaux est illustrée dans la figure 10.

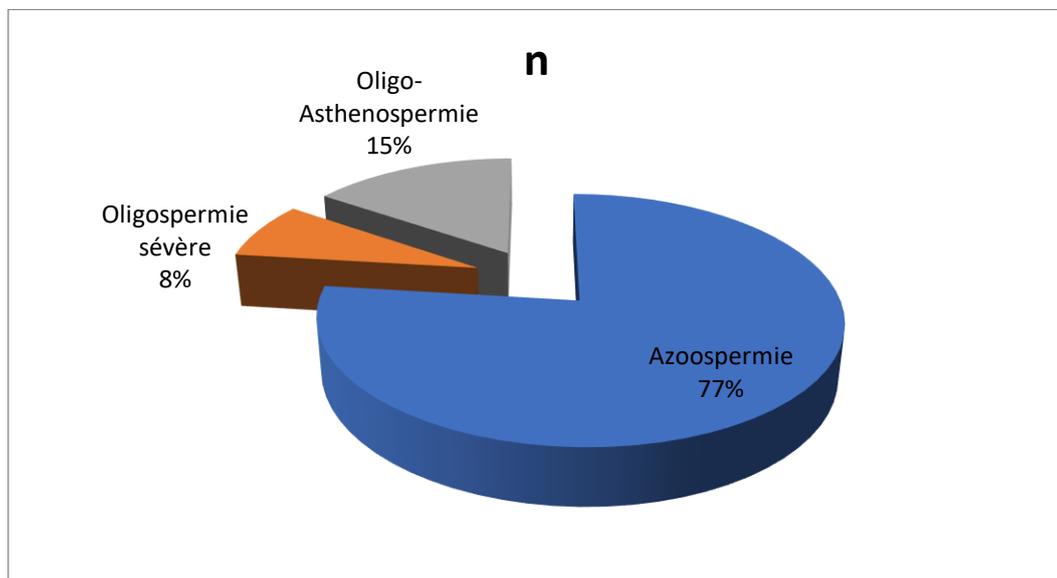


Figure 10 : Répartition de la population d'étude selon les résultats du spermogramme.

Selon les résultats de la répartition, la catégorie la plus représentée avec 10 patients, soit 77% des sujets recrutés est celle des hommes montrant une azoospermie. Cela indique que plus de la moitié des patients étudiés souffrent de cette anomalie, une condition où il n'y a pas de spermatozoïdes dans le sperme. 2 patients, soit 15,38% des sujets souffrent d'oligospermie qui se réfère à une faible concentration de spermatozoïdes dans le sperme. La catégorie la moins représentée avec seulement 1 patient, soit 8% est l'oligo-asthénozoospermie qui combine une faible concentration de spermatozoïdes avec une motilité réduite.

Selon les recherches sur la prévalence, l'azoospermie est détectée dans 10 à 20 % des cas d'infertilité masculine (IM), affectant la santé des hommes dans le monde entier est l'une des principales causes de l'infertilité masculine (Azeez *et al.*, 2023).

1.3. Répartition de la population d'étude selon l'aspect clinique (présence de varicocèle)

L'infertilité masculine peut présenter divers aspects cliniques, notamment des anomalies des organes reproducteurs telles que la varicocèle et des obstructions, entre autres. La répartition des patients atteints de varicocèle est représentée dans la figure 11.

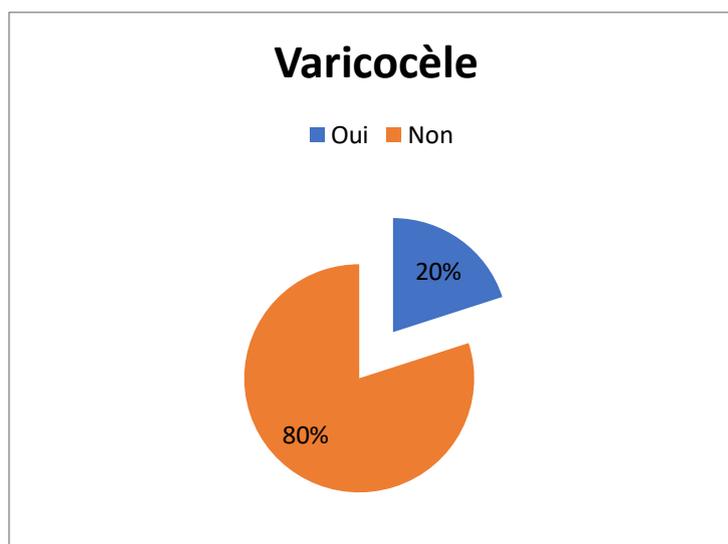


Figure 11 : Répartition des patients selon la varicocèle

Selon les résultats obtenus, 20% des patients présentaient une varicocèle, tandis que 80% n'en avaient pas. Bien que ce facteur soit une cause principale de l'infertilité, il ne peut pas être considéré comme significatif dans notre étude en raison de la taille limitée de l'échantillon.

Contrairement à nos données et selon Benazzouz et al. (2014), qui ont réalisé une étude sur 39 patients marocain infertiles, la varicocèle siégeait dans 89,74% des cas du côté gauche et ont conclu que l'impact de la varicocèle sur l'altération des paramètres spermatiques a été clairement établi bien que sa physio pathogénie ne soit pas bien élucidée.

La même constatation a été notée par Diallo et al. (2015) qui ont déclaré que la varicocèle était découverte dans 80,7% des cas au cours d'une consultation pour infertilité conjugale.

Le fait que la fréquence de la varicocèle est très basse dans notre échantillon peut être expliqué par nos critères d'inclusion qui exigent que tous les hommes doivent présenter une infertilité idiopathique mais cela n'exclut pas la possibilité qu'une cause génétique puisse également s'ajouter à cette entité pathologique (varicocèle).

1.4. Répartition de la population d'étude selon les antécédents familiaux

Il est à noter que parmi les 20 hommes infertiles inclus dans cette étude, 2 ont des antécédents familiaux d'infertilité. Cette information pourrait indiquer une composante génétique ou héréditaire dans certains cas d'infertilité masculine. La répartition des patients selon les antécédents est illustrée dans la figure ci-dessous (Figure 12).

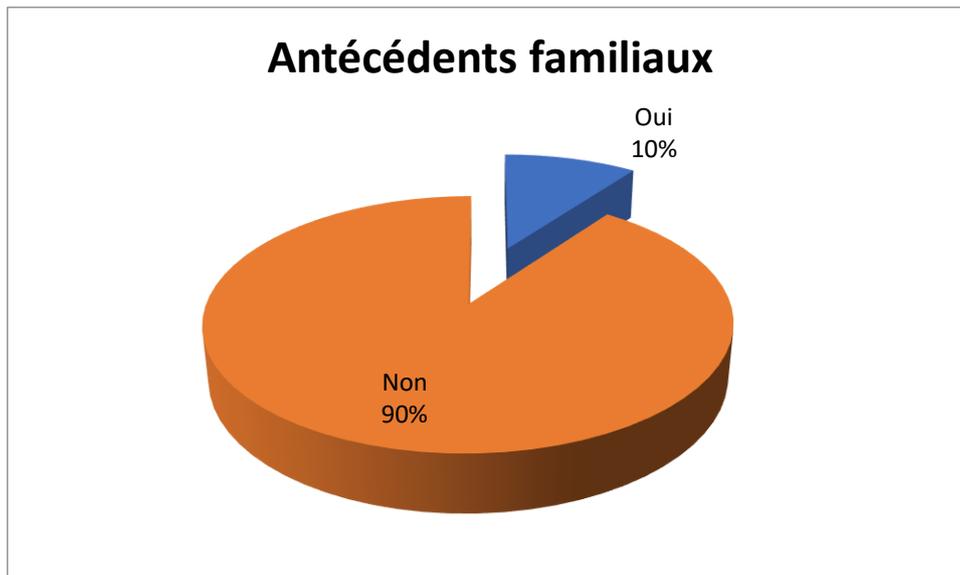


Figure 12 : Répartition de la population d'étude selon les antécédents familiaux

La répartition montre que 10% des patients ont un membre de leur famille atteint d'infertilité masculine, tandis que 90% n'ont aucune personne atteinte. La présence d'antécédents d'infertilité masculine dans la famille peut avoir des implications pour la compréhension des facteurs familiaux et génétiques. Par ailleurs, il est clair que d'autres causes peuvent contribuer à l'infertilité et que, dans une proportion importante de cas, une base génétique chromosomique ou génique connue, parfois transmise par les parents, est présente (Coutton *et al.*, 2012).

2. Résultats de l'étude moléculaire

Une étude moléculaire est requise pour détecter les micro-délétions dans les régions AZFa, AZFb et AZFc du chromosome Y, potentiellement liées à une infertilité d'origine idiopathique, ainsi pour évaluer la présence du gène *SRY*.

2.1. PCR

Après réalisation d'une PCR et soumission des produits de l'amplification de la région d'intérêt à une migration sur gel d'agarose à 2%, nous avons obtenu les profils électrophorétiques suivants :

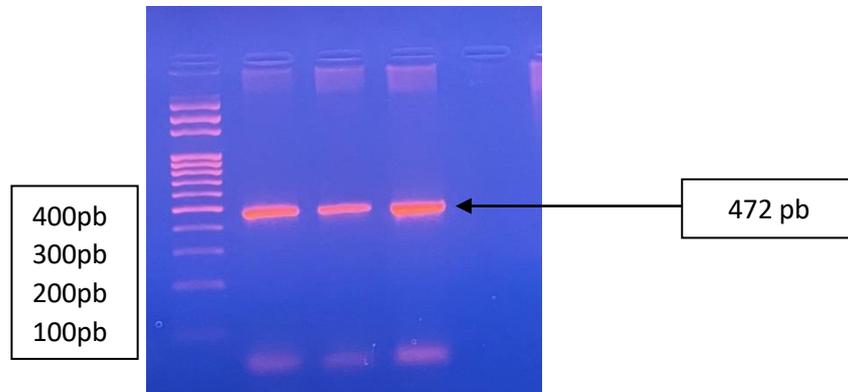


Figure 13 : Profil d'électrophorèse des fragments amplifiés par PCR après migration pour le gène *SRY*.

M : Marqueur de taille (100pb) ; SRY272 «1-3 : Patients », B : Blanc.

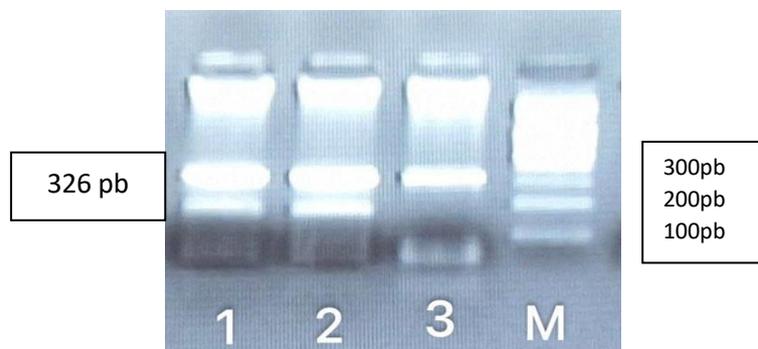


Figure 14 : Profil d'électrophorèse des fragments amplifiés par PCR pour le marqueur sY84(AZFa).

sY84 «1-3 : Patients », M : Marqueur de taille (100pb).

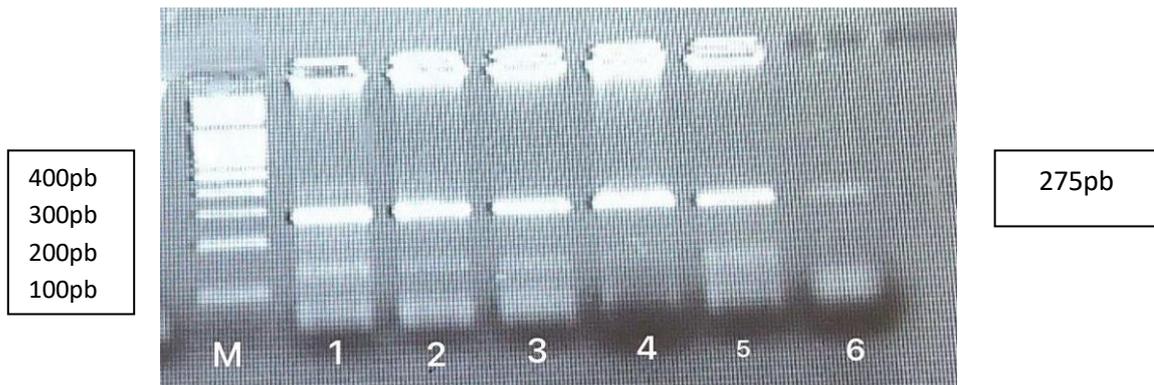


Figure 15 : Profil d'électrophorèse des fragments amplifiés par PCR pour le marqueur sY127.

M : Marqueur de taille ; sY127 «1-6 : Patients », B : blanc.

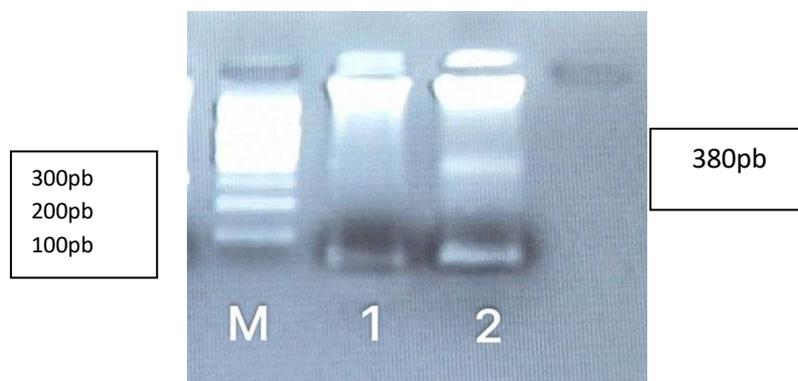


Figure 16 : Profil d'électrophorèse des fragments amplifiés par PCR pour le marqueur sY254(AZFc).

M : Marqueur de taille ; sY254 «1-2 : Patients », B : blanc.

Il est à noter que la PCR s'est révélée positive uniquement pour 11 patients. Neuf échantillons n'ont pas produit des amplifications, cela peut être dû soit à une concentration faible d'ADN soit à une mauvaise qualité.

Sur les 11 échantillons, nous avons obtenus les résultats suivants :

- Onze échantillons ont révélé la présence du gène SRY, indiquant que ces patients possèdent ce marqueur génétique spécifique situés sur le bras court de l'Y et utilisé comme contrôle interne de la PCR.
- Aucun échantillon ne montre de micro-délétion pour les trois marqueurs étudiés spécifique pour les trois régions AZF (sY84 pour AZFa ; sY127 pour AZFb et sY254 pour AZFc) et situés sur le bras long du chromosome Y.

Les données obtenues montrent que bien que le gène *SRY* soit présent dans tous les échantillons, l'absence de cas de microdélétions des loci AZF chez nos patients est

probablement liée à la taille réduite de notre échantillon. La fréquence totale des microdélétions AZF chez les hommes infertiles en Algérie, selon l'étude menée par Chellat et al.(2012) s'élevait à 1,3%.

À l'opposé des résultats obtenus en raison de la taille restreinte de notre échantillon, Elsaid *et al.* (2021) ont suggéré que l'incidence des microdélétions du chromosome Y, confinées aux régions AZF a, b, c et d, est de 58,8 % chez les sujets infertiles de la population soudanaise. Parmi eux, 31,4 % étaient azoospermiques et 27,5 % oligozoospermiques.

Le comité de pratique de l'ASRM a estimé que 16 % des hommes souffrant d'oligospermie ou d'azoospermie sévère présentaient des microdélétions du chromosome Y (YCM). Une autre étude menée par l'Association européenne d'urologie a révélé que la prévalence des microdélétions était comprise entre 8 et 12 % chez les hommes azoospermiques, et entre 3 et 7 % chez ceux atteints d'oligospermie sévère. Il n'apparaît pas de modèle géographique clair expliquant les variations de fréquence des délétions d'AZF, qui vont de 12 % aux États-Unis et 24,2 % en Iran à moins de 2 % en Allemagne et en Autriche (Rabinowitz *et al.*, 2021). Les résultats obtenus dans notre étude sont solidement étayés par ces données.

Dans la population chinoise, Chen *et al.* (2023) ont examiné la prévalence des microdélétions du chromosome Y sur 4 714 hommes infertiles. Les taux de détection des microdélétions variaient considérablement selon les phénotypes de numération des spermatozoïdes : 0,17 % chez les hommes avec des numérations normales de spermatozoïdes, 1,13 % chez ceux atteints d'oligozoospermie légère, 5,53 % chez ceux atteints d'oligozoospermie sévère, 71,43 % chez ceux atteints de cryptozoospermie, et 7,54 % chez ceux atteints d'azoospermie.

Pareillement, une étude menée par Fedder *et al.* (2023) examine la perte complète ou partielle du chromosome Y chez un groupe non sélectionné de 865 hommes azoospermiques. Les résultats montrent que 6,1 % des hommes azoospermiques présentaient une perte du chromosome Y, allant de petites microdélétions dans la région AZF à la perte complète du chromosome Y. Parmi les hommes avec un chromosome Y anormal structurellement, la région AZF était absente chez huit des neuf hommes, et sept avaient un chromosome Y anormal non mosaïque. Des microdélétions du chromosome Y ont été trouvées chez 34 hommes avec un chromosome Y de structure normale.

Une méta-analyse a été réalisée pour identifier la fréquence des microdélétions du chromosome Y dans les populations indiennes et évaluer quantitativement l'importance de l'association entre ces délétions et l'infertilité masculine a montré que parmi 379 hommes infertiles, azoospermiques et oligozoospermiques, 38 (10,02 %) présentaient des délétions

AZF. Le pourcentage le plus élevé de délétions a été observé dans la région AZFc, suivie des régions AZFa et AZFb. Ainsi que l'analyse qualitative a révélé que les délétions AZF étaient présentes dans une fourchette de 0,59 à 32,62 % des cas, avec une moyenne de 13,48 %.

Ces dernières années, de nombreuses études ont été menées pour identifier les mécanismes moléculaires de l'infertilité masculine. Cependant, une grande proportion des cas d'infertilité masculine restent idiopathiques, comme ceux sur lesquels nous avons fait notre étude. En outre, la cause de cette pathologie est hétérogène et inclut, entre autres, les infections des régions génitales, la varicocèle, les facteurs immunologiques, les anomalies génétiques et d'autres causes idiopathiques (Waseem *et al.*, 2020). Ces données renforcent la crédibilité des résultats obtenus dans notre étude.

Les contradictions observées dans les résultats des différentes études peuvent être dues à plusieurs facteurs, tels que d'autres polymorphismes de gènes impliqués dans l'infertilité masculine, la taille des échantillons étudiés, les différences génétiques entre les populations, les diversités ethniques et raciales, ainsi que les facteurs environnementaux.

Conclusion et perspectives

L'infertilité masculine, touchant environ 7% des hommes dans le monde, est un problème de santé publique majeur. Notre étude, portant sur 20 sujets infertiles, a permis de recueillir des données clinico-biologiques et de réaliser des analyses moléculaires sur le chromosome Y.

Notre travail de recherche avait pour objectif d'examiner l'impact des microdélétions des régions AZFa, AZFb, et AZFc sur l'infertilité masculine. Les microdélétions dans la région AZFa entraînent généralement une azoospermie totale, tandis que celles de la région AZFb arrêtent la spermatogenèse au stade des spermatozoïdes. Les délétions de la région AZFc, qui est la plus fréquemment altérée, varient en sévérité et peuvent aller de l'oligozoospermie à l'azoospermie complète.

La majorité des patients infertiles se situait dans la tranche d'âge de 36 à 46 ans (55%), suggérant que l'âge n'a pas un impact significatif sur la fertilité masculine dans notre population étudiée, malgré les données montrant une détérioration de la qualité des spermatozoïdes avec l'âge. Parmi les patients ayant effectué un spermogramme, 77% présentaient une azoospermie, 15,38% une oligospermie, et 8% une oligo-asthénospermie, en ligne avec les prévalences connues. La varicocèle a été détectée chez 20% des patients, mais ne semble pas significative dans cette étude en raison de la petite taille de l'échantillon. De plus, 10% des patients avaient des antécédents familiaux d'infertilité, suggérant une possible composante génétique. L'analyse PCR a révélé la présence du gène SRY chez tous les patients dont l'ADN était de bonne qualité, et aucune microdélétion dans les régions AZFa, AZFb, et AZFc n'a été détectée, probablement en raison de la taille réduite de l'échantillon.

En conclusion, bien que les microdélétions des régions AZFa, AZFb, et AZFc du chromosome Y soient une cause majeure de l'infertilité masculine, les perspectives de recherche et de traitement sont prometteuses. L'extension des études, l'exploration génétique approfondie, et le développement de nouvelles thérapies et biomarqueurs offrent des voies prometteuses pour améliorer la prise en charge et le traitement de cette condition complexe.

Comme perspectives de notre travail, nous proposons :

- étendre l'échantillon de l'étude : conduire des études sur un nombre de patients plus conséquent permettrait d'obtenir des données statistiques robustes et de dégager des corrélations plus précises entre les microdélétions des régions AZF et l'infertilité

masculine. Une meilleure compréhension épidémiologique aiderait à identifier des sous-groupes spécifiques au sein de la population affectée.

- élargir les analyses génétiques : continuer à explorer les impacts des microdélétions des régions AZFa, AZFb, et AZFc sur la fertilité pourrait révéler de nouvelles cibles thérapeutiques et diagnostiquer cette pathologie plus efficacement.
- utilisation de la MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) : cette méthode moléculaire semi-quantitative permet d'identifier les délétions et duplications des exons, fournissant des informations détaillées sur les anomalies génétiques et facilitant un diagnostic précis.
- séquençage : réaliser un séquençage génétique approfondi pour détecter les mutations en cause et qui pourrait offrir une vue complète des anomalies présentes dans les régions d'intérêt.
- étudier les facteurs environnementaux : examiner l'impact de facteurs tels que le tabagisme, les infections virales, et d'autres influences environnementales sur les paramètres spermatiques pourrait fournir des informations cruciales pour la gestion de l'infertilité. Il serait également pertinent de vérifier si certains génotypes des régions AZF prédisposent davantage à ces influences.
- thérapies géniques : explorer les possibilités de thérapies géniques pour corriger les microdélétions spécifiques, en utilisant des technologies comme CRISPR-Cas9, pourrait offrir des solutions innovantes pour restaurer la fertilité chez les hommes affectés.

Références bibliographiques

Agarwal A, Baskaran S, Parekh, N, et al. Male infertility. *The Lancet*. 397(10271), 319-333. 2021.

Amor H, Shelko N, Bakry MS, et al. Seminiferous tubules and spermatogenesis. *Male Reproductive Anatomy*. 2021.

Amory JK, Bremner WJ. Regulation of testicular function in men: implications for male hormonal contraceptive development. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 85(2-5), 357-361. 2003.

Arora H, Qureshi R, Khodamoradi K, et al. Leptin secreted from testicular microenvironment modulates hedgehog signaling to augment the endogenous function of Leydig cells. *Cell death & disease*. 13(3), 208. 2022.

Aumüller G, Riva A. Morphologie et fonctions de la vésicule séminale humaine. *Andrologie*. 24 (4), 183-196. 1992.

Azeez HS, Dastmalchi N, Banamolaei P, et al. DMRT1, RBMY, and AZFb genes polymorphism and expression role in azoospermia susceptibility. *Journal of advanced biotechnology and experimental therapeutics*. 6(2), 483-494. 2023.

Bahrami Z, Daeifarshbaf N, Amjadi F, et al. The effects of hormonal changes on sperm DNA integrity in oligoasthenoteratospermia individuals: A case-control study. *International journal of reproductive biomedicine*. 20(12), 999–1006. 2023.

Barraud Lange V, Givelet M, Riou L, et al. Caractérisation des cellules souches germinales et régénérescence de la spermatogenèse. *Morphologie*. 102(338), 137-138. 2018.

Belarbi A N. Etude cytomorphologique du sperme dans l'infertilité masculine. Thèse de doctorat en médecine, Dépôt institutionnel de l'Université Oran 1 Ahmed Ben Bella. <https://dspace.univ-oran1.dz/handle/123456789/4051>. 2015.

Ben Rhouma M, Okutman O, Muller J, et al. Aspect génétique de l'infertilité masculine: de la recherche à la clinique. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 47(1), 54-62. 2019.

Benazzouz MH, Essatara Y, El Sayegh H, et al. Impact de la varicocèle sur le volume testiculaire et les paramètres spermatiques. *Pan African Medical Journal*. 19(1). 2014.

Benkhalifa M, Lemeur A, Nouchy M, et al. Intérêt des nouveaux examens de génétique et de cytogénétique en médecine de la reproduction. *Gynécologie > génétique et médecine de la reproduction*. 2002.

Benoit G, Giuliano F. Anatomie du pénis, des organes érectiles et de l'urètre. *EMC Urologie*. 8. 1993.

Bhattarai L, Gautam B, Raut BB, et al. Globozoospermia. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 21(81):98-99. 2023

- Bhattacharya I, Sharma S, Majumdar S.** Etiology of male infertility: an update. *Reproductive Sciences*. 31(4), 942-965. 2024.
- Bienvenu T, Patrat C, Jouannet P.** Les méthodes de détection des microdélétions du chromosome Y : intérêt d'une nouvelle approche fondée sur la méthode d'électrophorèse en gradient de gel dénaturant Détection moléculaire des microdélétions du chromosome Y. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 31(7-8), 639-646. 2003.
- Bisconti M, Simon JF, Grassi S, et al.** Influence of Risk Factors for Male Infertility on Sperm Protein Composition. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(23). 2021.
- Bonnet AA, Pailhoux E.** Role of the prion protein family in the gonads. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2, 56. 2014.
- Cazin C.** Exploration des causes génétiques des infertilités masculines sévères et implémentation d'une stratégie diagnostique par séquençage haut débit. Thèse de doctorat, Université Grenoble Alpes. <https://theses.hal.science/tel-04200211>. 2023.
- Ceccaldi PF, Carré Pigeon F, Youinou Y, et al.** Syndrome de Kartagener et stérilité : observation, diagnostic et prise en charge. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 33(3), 192-194. 2004.
- Chang Y, Jiang X, Liu, W, et al.** Molecular genetic mechanisms of teratozoospermia. *Zygote (Cambridge, England)*. 31(2), 101–110. 2023.
- Chellat D, Rezgoune ML, Mcelreavey K, et al.** First study of microdeletions in the Y chromosome of Algerian infertile men with idiopathic oligo-or azoospermia. *Urologia Internationalis*. 90(4), 455-459. 2012.
- Chen D, Fan G, Zhu X, et al.** Y chromosome microdeletions in Chinese men with infertility: prevalence, phenotypes, and intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Reprod Biol Endocrinol*. 21, 116. 2023.
- Chen J, Chen J, Fang Y, et al.** Microbiology and immune mechanisms associated with male infertility. *Frontiers in Immunology*. 14. 2023.
- Chen Yu X, Jing Li M, Fei Cai F, et al.** A new TEX11 mutation causes azoospermia and testicular meiotic arrest. *Asian journal of andrology*. 23(5), 510-515. 2021.
- Choy JT, Amory JK.** Prise en charge non chirurgicale de l'oligozoospermie. *J Clin EndocrinolMetab*. 105(12), e4194 à 207. 2020.
- Chughtai B, Sawas A, O'malley RL, et al.** A neglected gland: a review of Cowper's gland. *International journal of andrology*. 28(2), 74-77. 2005.
- Cioppi F, Rosta V, Krausz C.** Genetics of Azoospermia. *International journal of molecular sciences*. 22(6), 3264. 2021.

Coat C, Perrin A, Talagas M, et al. Azoospermie : prise en charge et résultats. À propos de 90 cas. *Azoospermia: Management and results. A series of 90 cases. Progrès en Urologie.* 21(13), 946-954. 2011.

Cooke S, Tyler JP, Driscoll GL. Hyperspermia: the forgotten condition?. *Human reproduction (Oxford, England).* 10(2),367–368. 1995.

Corsini C, Boeri L, Candela L, et al. Is there a relevant clinical impact in differentiating idiopathic versus unexplained male infertility?. *The world journal of men's health.* 41(2), 354. 2023.

Costa PN, Plancha CE, Gonçalves J. Genetic dissection of the AZF regions of the human Y chromosome: thriller or filler for male (in)fertility?. *Journal of biomedicine & biotechnology.* 2010.

Coutton C, Satre V, Arnoult C, et al. Genetics of male infertility: the new players. *Med Sci (Paris).* 28(5), 497– 502. 2012.

Crosnoe L, Kim E. Impact of age on male infertility. *Current opinion in obstetrics & gynecology.* 25(3), 181-5. 2013.

De Rooij DG, Grootegoed JA. Spermatogonial stem cells. *Current opinion in cellbiology.* 10(6), 694-701. 1998.

Dhanoa JK, Mukhopadhyay CS, Arora JS. Y-chromosomal genes affecting male fertility: A review. *Veterinary world.* 9(7), 783-791. 2016.

Diallo AB, Bah I, Barry M, et al. La varicocèle de l'adulte: aspects anatomo-cliniques et résultats thérapeutiques au service d'urologie-andrologie du CHU de Conakry, Guinée. *African Journal of Urology.* 1;21(2):137-41. 2015.

Digumarthi S, Shah R, Gajbhiye RK. Genetics of male infertility—present and future: a narrative review. *Journal of human reproductive sciences.* 14(3), 217-227. 2021.

Du Plessis SS, Agarwal A, Mohanty G, et al. Oxidative phosphorylation versus glycolysis: what fuel do spermatozoa use?. *Asian journal of andrology.* 17(2), 230-235. 2015.

Dumont A, Barbotin AL, Lefebvre-Khalil V, et al. La nécrozoospermie : du diagnostic étiologique à la prise en charge thérapeutique [Necrozoospermia: From etiologic diagnosis to therapeutic management]. *Gynécologie, obstétrique, fertilité & sénologie.* 45(4),238–248. 2017.

Dupont C, Lévy R. Nutrition, environnement et fertilité masculine. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* 54(2), 92-99. 2019.

- Dutta S, Paladhi P, Pal S. et al.** Prevalence of Y chromosome microdeletion in azoospermia factor subregions among infertile men from West Bengal, India. *Molecular genetics & genomic medicine*. 9(10), e1769. 2021.
- El Haina FZ, Bendahmane.** Comparaison du taux de succès de l'insémination intra-utérine entre les couples infertiles Algériens et Hollandais pris en charge dans un centre médical. *Antropo*. 37, 105-114. 2017
- El Hajjami H.** Infertilité masculine : profil épidémiologique et clinique (à propos de 123 cas). Thèse de doctorat en médecine et de pharmacie, Thèse no 195/17, Fés, Maroc. <https://toubkal.imist.ma/bitstream/handle/123456789/23853/195-17.pdf?sequence=1>. 2017.
- Elsaid HOA, Gadkareim T, Abobakr T, et al.** Detection of AZF microdeletions and reproductive hormonal profile analysis of infertile sudanese men pursuing assisted reproductive approaches. *BMC urology*. 21(1), 69. 2021.
- Faure AK.** Exploration du génome et de l'épigénome dans les troubles sévères de la spermatogenèse chez l'homme. Thèse de doctorat en Biologie. Université Joseph-Fourier-Grenoble I. <https://theses.hal.science/tel-00250307/>. 2007.
- Fedder J, Fagerberg C, Jørgensen MW, et al.** Complete or partial loss of the Y chromosome in an unselected cohort of 865 non-vasectomized, azoospermic men. *Basic and Clinical Andrology*. 33(1), 37. 2023.
- Fereshteh A, Farkhondeh P, Nahal E, et al.** Association of the MTHFR 677C> T and 1298A> C polymorphisms and male infertility risk: a meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 18(93), 1-10. 2020.
- Ferlin A, Simonato M, Bartoloni L, et al.** The INSL3-LGR8/GREAT ligand-receptor pair in human cryptorchidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 88(9), 4273-4279. 2003.
- Ferrag D.** Impact de l'indice de masse corporelle de l'homme sur les paramètres spermatiques et le pouvoir fécondant dans l'ouest de l'Algérie. Thèse de doctorat en science biologique, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes. <http://hdl.handle.net/123456789/2772>. 2020.
- Finelli R, Mottola F, Agarwal A.** Impact of Alcohol Consumption on Male Fertility Potential. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 19(1), 328. 2021.
- Ghédir H, Gribaa M, Mamaï O, et al.** Macrozoospermia: screening for the homozygous c. 144delC mutation in AURKC gene in infertile men and estimation of its heterozygosity frequency in the Tunisian population. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 32(11), 1651-1658. 2015.

- Golin AP, Yuen W, Flannigan R.** The effects of Y chromosome microdeletions on in vitro fertilization outcomes, health abnormalities in offspring and recurrent pregnancy loss. *Translational andrology and urology*. 10(3),1457-1466. 2021.
- Gurung P, Yetiskul E, Jialal I.** Physiologie, système reproducteur masculin. [Mise à jour le 1er mai 2023]. Dans : StatPearls [Internet]. Île au trésor (FL) : StatPearlsPublishing. 2024.
- Hamamah S, Benahmed M, Saliba E.** Médecine et biologie de la reproduction. Masson. 317. 1999.
- Harris ID, Fronczak C, Roth L, et al.** Fertility and the aging male. *Reviews in urology*. 13(4), 184–190. 2011.
- Hoang Thi A, Dang Thi A, Phan Van S, et al.** The impact of high ambient temperature on human sperm parameters: A meta-analysis. *Iranian Journal of Public Health*. 51(4), 710–723. 2022.
- Hocede A.** Effets indésirables des médicaments sur la fertilité masculine : étude dans la base de données Vigibase. Thèse de doctorat, Université Toulouse III-Paul Sabatier. [2017TOU32089.pdf \(ups-tlse.fr\)](https://theses.fr/2017TOU32089). 2018.
- Hoque M, Kim EN, Chen D, et al.** Essential roles of efferent duct multicilia in male fertility. *Cells*. 11(3), 341. 2022.
- Houston BJ, Riera Escamilla A, Wyrwoll MJ, et al.** A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update*. 28(1), 15–29. 2022.
- Huang B, Wang Z, Kong Y, et al.** Global, regional and national burden of male infertility in 204 countries and territories between 1990 and 2019: an analysis of global burden of disease study. *BMC Public Health*. 23(1), 2195. 2023.
- James ER, Carrell DT, Aston KI, et al.** The role of the epididymis and the contribution of epididymosomes to mammalian reproduction. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(15), 5377. 2020.
- Jiaxiong W, Weizhuo W, Shen L, et al.** Clinical detection, diagnosis and treatment of morphological abnormalities of sperm flagella: A review of literature. *Frontiers in Genetics*. 13, 1034951. 2022.
- Julian K.** Caractérisation moléculaire d'inversions péri-et paracentriques et analyse de leurs effets sur la méiose d'individus porteurs hétérozygotes. Thèse de doctorat. Toulouse 3. <https://theses.fr/2010TOU30300>. 2010.
- Khallouk A, Tazi M, Jamal M, et al.** L'infertilité masculine : Physiopathologie, bilan et prise en charge. *Espérance Médicale*. 170, 421-429. 2010.
- Koh E, Sin H, Fukushima M, Namiki, M.** (2010). Azoospermia factor and male infertility. *Reproductive medicine and biology*. 9(3), 129–137. 2010.

- Krausz C, Escamilla AR.** Génétique de l'infertilité masculine. *Nature Reviews Urology*. 15(6), 369-384. 2018.
- Krausz C, Fellous M.** Chromosome Y et infertilité chez l'homme. *Reproduction humaine et hormones*. 16(6), 365-375. 2003.
- Lachiri B, Hakimi I, Boudhas A, et al.** Le syndrome d'insensibilité complète aux androgènes : à propos de deux cas et revue de la littérature. *The Pan African Medical Journal*. 20(400). 2015.
- Lamothe S, Kerlan V, Maitre SC.** Qualité du sperme et fertilité: rôle de l'environnement et de la santé. In *Annales d'Endocrinologie*. Elsevier Masson. 79(1), S1-S9. 2018.
- Layman LC.** Human gene mutations causing infertility. *Journal of medical genetics*. 39(3), 153-161. 2002.
- Le goff S, Lédée N, Bader G.** Obésité et reproduction: revue de la littérature. *Gynécologie obstétrique & fertilité*. 36(5), 543-550. 2008.
- Leisegang K, Sengupta P, Agarwal A, et al.** Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia*. 5(1). 2021.
- Leslie S, Soon Sutton T, Khan M.** Male Infertility. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. 2024.
- Liamani O.** Exploration de l'infertilité masculine à l'ouest Algérien, à l'aide des techniques de FISH et TUNEL. Thèse de doctorat en science biologique, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes. <http://hdl.handle.net/123456789/2945>. 2018.
- Liu C, Tu C, Wang L.** Deleterious variants in X-linked CFAP47 induce asthenoteratozoospermia and primary male infertility. *American journal of human genetics*. 108(2), 309-323. 2021.
- Los E, Leslie SW, Ford GA.** Klinefelter Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. 2023.
- Lotti F, Maggi M.** Sexual dysfunction and male infertility. *Nature reviews urology*. 15(5), 287-307. 2018.
- Lucas H, Patrat C, Jouannet P, et al.** A novel, rapid, and accurate method for detecting microdeletion involving the DAZ gene in infertile men. *Fertility and sterility*. 73(2), 242-247. 2000.
- Manikandan R, Dorairajan LN.** Idiopathic pan genital tract calcification: A rare cause of aspermia & infertility. *Indian J Med Res*. 148(4), 460-461. 2018.

- Marcelli F, Robin G, Rigot M.** Treatment of male infertility. *Progrès en Urologie: Journal de L'association Française D'urologie et de la Société Française D'urologie.* 19(4), 260-264.2009.
- Marhari H, Ouazzani FZ, El Ouahabi H, et al.** Kallmann-de Morsiers syndrome: about 3 cases. *The Pan African Medical Journal.* 33, 221-221. 2019.
- Marieb EN.** Anatomie et physiologie humaine. 6^{ème} édition renouveau. Pédagogique, France. 1096. 2006.
- Mbango N, Fabrice J, Coutton C, et al.** Genetic causes of male infertility: snapshot on morphological abnormalities of the sperm flagellum. *Basic and Clinical Andrology.* 29(1), 2. 2019.
- Mescher AL.** Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 15e. McGraw-Hill Education. 2018.
- Meyer J, Harlev A.** Smoking effects on male fertility. *Male Infertility: Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART and Antioxidants.* 509-518. 2020.
- Moreira S, Pereira S, Seco Rovira V, et al.** Pesticides and male fertility: A dangerous crosstalk. *Metabolites.* 11(12), 799. 2021.
- Nguyen HT, Ezzell J, Turek PJ.** Anatomie normale du canal éjaculateur humain : une étude de spécimens cadavériques et chirurgicaux. *Le Journal d'urologie.* 155 (5), 1639-1642. 1996.
- Niang L, Ndoye M, Labou I, et al.** Epidemiological and clinical profile of male infertility in the Senegal's Grand-Yoff General Hospital in Senegal: a study of 492 cases. *Basic and Clinical Andrology.* 19, 103-107. 2009.
- Oduwale OO, Huhtaniemi IT, Misrahi M.** The Roles of Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone and Testosterone in Spermatogenesis and Folliculogenesis Revisited. *International journal of molecular sciences.* 22(23), 12735. 2021.
- Oud MS, Smits RM, Smith HE, et al.** A de novo paradigm for male infertility. *Nat Commun.* 10;13(1):154. 2022.
- Aladamat N, Tadi P.** Histology, Leydig Cells. [Updated 2022 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024.
- Perrard MH, Sereni N, SchluthBolard C, et al.** Complete Human and Rat Ex Vivo Spermatogenesis from Fresh or Frozen Testicular Tissue. *Biology of reproduction.* 95(4), 89. 2016.
- Pontonnier F, Mansat A, Mieusset R, et al.** Cryptorchidie et infertilité masculine. *Andrologie.* 6(3), 282-286. 1996.

- Poongothai J.** Mitochondrial DNA polymerase gamma gene polymorphism is not associated with male infertility. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 30(9), 1109-1114. 2013.
- Post L.** Validation de méthode du CASA (Computer-AidedSpermAnalysis) Hamilton Thorne CEROS II pour son application en routine dans un laboratoire de spermiologie. Thèse de doctorat, Faculté de médecine de Grenoble. https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02328744v1/file/2019GREAA5156_post_lucie%281%29%28D%29_version_diffusion.pdf. 2019.
- Poulat F, Goze C, Boizet B, et al.** Gene SRY et anomalies de la détermination génétique du sexe chez l'homme. *Andrologie*. 2(2), 50-52. 1992.
- Qiuyue W, Zhang J, Zhu P, et al.** La susceptibilité des polymorphismes FSHB-211G> T et FSHR G-29A, 919A> G, 2039A> G à l'infertilité masculine : une étude d'association et une méta-analyse. *BMC Génétique médicale*. 18(81), 1-15. 2017.
- Rabinowitz MJ, Huffman PJ, Haney NM, et al.** Microdélétions du chromosome Y : examen de la prévalence, du dépistage et des considérations cliniques. L'application de la génétique clinique. 14, 51–59. 2021.
- Rani DS, Singh R, Kadupu P, et al.** High frequencies of Non Allelic Homologous Recombination (NAHR) events at the AZF loci and male infertility risk in Indian men. *Scientific Reports*. 9(1), 6276, 2019.
- Ravel C, Siffroi JP.** Anomalies de structure du chromosome Y et syndrome de Turner. *Gynécologie obstétrique & fertilité*. 37 (6), 511-518. 2009.
- Ricardo LHJ.** Glandes accessoires masculines et fonction des spermatozoïdes. *Spermatozoa-Facts Perspect*. 11, 101-116. 2018.
- Riedel HH, Semm K.** Leucospermia and male fertility. *Archives of andrology*. 4(1),51–56. 1980.
- Santi D, De Vincentis S, Magnani E, et al.** Impairment of sperm DNA methylation in male infertility: a meta-analytic study. *Andrology*. 5(4), 695-703. 2017.
- Schatten G, Stearns T.** Sperm centrosomes: kiss your asterless goodbye, for fertility's sake. *CurrentBiology*. 25(24), 1178-1181. 2015.
- Schlegel PN, Shin D, Goldstein M.** Anomalies urogénitales chez les hommes présentant une absence congénitale du canal déférent. *Le Journal d'urologie*. 155 (5), 1644-1648. 1996.
- Schlosser J, Nakib I, Carré Pigeon F, et al.** Infertilité masculine : définition et physiopathologie. In : *Annales d'urologie*. Elsevier Masson. 41(3), 127-133. 2007.
- Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, et al.** Urogenital infection as a risk factor for male infertility. *Deutschesärzteblatt internationa*. 114(19), 339-346. 2017.

- Sengupta P, Dutta S, Karkada IR, et al.** Endocrinopathies and male infertility. *Life*. 12(1), 10. 2021.
- Sezgin G, Agarwal A, Henkel R, et al.** Genetic variations and male infertility. In *Reproductomics*. Academic Press. 21-45. 2018.
- Simoni M, Huhtaniemi IT.** Endocrinology of the testis and male reproduction. Springer International Publishing. (25070), 313-341. 2017.
- Singh O, Bolla SR.** Anatomie, Abdomen et Bassin, Prostate. [Mise à jour le 17 juillet 2023]. Dans : StatPearls [Internet]. Île au Trésor (FL) : StatPearlsPublishing. 2024
- Sood B, Clemente Fuentes R.** Jacobs syndrome. In StatPearls [Internet]. StatPearlsPublishing. 2022.
- Stahl PJ, Masson P, Mielnik A, et al.** A decade of experience emphasizes that testing for Y microdeletions is essential in American men with azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertility and sterility*. 94(5), 1753-1756. 2010.
- Stoddard N, Leslie SW.** Histologie, urètremasculin. [Mise à jour le 1er mai 2023]. Dans : StatPearls [Internet]. Île au Trésor (FL) : StatPearlsPublishing. 2024.
- Szerman E.** Génétique et infertilité masculine: données actuelles. *Andrologie*. 13(2), 134-138. 2003.
- Tiwana MS, Leslie SW.** Anatomie, Abdomen et Bassin : Testicules. [Mise à jour le 15 avril 2023]. Dans : StatPearls [Internet]. Île au trésor (FL) : StatPearlsPublishing ; 2024.
- Touzani O.** Syndrome des spermatozoïdes macrocéphales: exploration génétique à propos d'une forme rare familiale, prise en charge en aide médicale à la procréation. Mémoire du diplôme d'études spécialisées de biologie médicale. <https://amu.hal.science/dumas-01626171/>. 2017.
- Van Eecke V.** Causes de l'infertilité masculine et intérêt des FIV ICSI / IMSI. Thèse de doctorat en Sciences pharmaceutiques. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02454560>. 2019.
- Vialard F, Mandon Pépin B, Pellestor F, et al.** Anomalies génétiques et infertilité masculine. *Andrologie*. 19(1), 2-16. 2009.
- Waseem AS, Singh V, Makker GC, et al.** AZF deletions in Indian populations: original study and meta-analyses. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 37, 459-469. 2020.
- Wei Yu X, Tong Wei Z, Ting Jiang Y, et al.** 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. 2015.

Witherspoon L, Dergham A, Flannigan R. Y-microdeletions: a review of the genetic basis for this common cause of male infertility. *Translational Andrology and Urology*. 10(3), 1383. 2021.

Wong WJ, Khan YS. Histologie, cellule de Sertoli. [Mise à jour le 14 novembre 2022]. Dans: StatPearls [Internet]. Île au trésor (FL): Stat Pearls Publishing. 2024

Wren J, Hudnall M, Pham M, et al. A Prior History of Cryptozoospermia Is Associated with a Significantly Higher Chance of a Successful Microdissection Testicular Sperm Extraction Compared to Non-Obstructive Azoospermia. *J Clin Med*. 23 ;12(23),7255. 2023.

Wu EH, De Cicco FL. Anatomie, abdomen et bassin, appareil génito-urinaire masculin. [Mise à jour le 12 septembre 2022]. Dans : StatPearls [Internet]. Île au trésor (FL) : StatPearlsPublishing. 2024.

Xiao C, Peng S, Xia J, et al. Evolutionarily conserved boule and dazl identify germ cells of *Coilia nasus*. *Aquaculture and Fisheries*. 8(3), 244-251. 2022.

Yang Y, Hao W. Clinical, cytogenetic, and molecular findings of isodicentric Y chromosomes. *Molecular Cytogenetics*. 12(55), 1-9. 2019.

Yao Deng C, Zhang Z, Hao Tang W, et al. Microdeletions and vertical transmission of the Y-chromosome azoospermia factor region. *Asian Journal of Andrology*. 25(1), 5-12. 2023.

Young J. Infertilité masculine : Mécanismes, causes et exploration. *Méd. Clin. Endocrinol. Diabète*. 80, 29-36. 2016.

Zaghouani H, Slim I, Ben Zina N, et al. Kallmann syndrome: MRI findings. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 17(1), 142-145. 2013.

Zamanian M, Sadjadi H, Tahsili M, et al. Mosaic ring chromosome 13 presented with isolated male infertility: case report. *International Journal of Fertility&Sterility*. 17(3), 215-217. 2023.

Zhou H, Wu S, Tang X, et al. Chlamydia trachomatis infection in the genital tract is associated with inflammation and hypospermia in the infertile male of China. *Asian J Androl*. 24(1),56-61. 2022.

Zhu L, Rong Feng W, Xing Shen Z, et al. Identification of a novel deletion mutation in DPY19L2 from an infertile patient with globozoospermia: a case report. *Molecular Cytogenetics*. 13(24), 1-6. 2020.

Annexes

Annexe 1 :Liste des gènes liés à l'infertilité masculine ou à des phénotypes de développement génito-urinaire anormal classés comme ayant une évidence modérée ou plus élevée (Houston *et al.*,2022).

Gene	Localisation	Désordre	Mode de transmission	Score	Conclusion
Infertilité isolée					
ADGRG2	Xp22.13	Absence bilatérale congénitale du canal déférent ;OMIM:300985	XL	16	Definitive
AR	Xq12	Azoospermie non-obstructive OMIM: NA	XL	17	Definitive
ARMC2	6q21	Anomalies morphologiques multiples des flagelles des spermatozoïdes ; OMIM:618433	AR	11	Moderée
AURKC	19q13.43	Macrozoospermie; OMIM:243060	AR	17	Definitive
CFAP251	12q24.31	Anomalies morphologiques multiples des flagelles des spermatozoïdes ; OMIM:NA(PS258150)	AR	17	Definitive
CFAP43	10q25.1	Anomalies morphologiques multiples des flagelles des spermatozoïdes ; OMIM:617592	AR	17	Definitive
CFAP44	3q13.2	Anomalies morphologiques multiples des flagelles des spermatozoïdes ; OMIM:617593	AR	17	Definitive
CFAP65	2q35	Anomalies morphologiques multiples des flagelles des spermatozoïdes ; OMIM:618664	AR	15	Forte
CFAP69	7q21.13	Anomalies morphologiques multiples des flagelles des spermatozoïdes ; OMIM:617959	AR	13	Forte
CFAP91	3q13.33	Anomalies morphologiques multiples des flagelles des spermatozoïdes ; OMIM:609910	AR	9	Modérée
CFTR	7q31.2	Absence bilatérale/unilatérale congénitale de canaux déférents ; OMIM:277180	AR	17	Definitive

DMRT1	9p24.3	Azoospermie non-obstructive; OMIM:NA (PS258150)	AD	10	Modérée
DNAH1	3p21.1	Anomalies morphologiques multiples des flagelles des spermatozoïdes ; OMIM:617576	AR	17	Definitive
DNAH17	17q25.3	Anomalies morphologiques multiples des flagelles des spermatozoïdes ; OMIM:618643	AR	15	Forte
DPY19L2	12q14.2	Globozoospermie; OMIM:613958	AR	16	Definitive
FANCM	14q21.2	Oligozoospermie; OMIM:NA (PS258150)	AR	13	Forte
FSIP2	2q32.1	Anomalies morphologiques multiples des flagelles des spermatozoïdes ; OMIM :618153	AR	12	Modérée
KLHL10	17q21.2	Oligozoospermie ; OMIM :615081	AD	10. 5	Modérée
M1AP	2p13.1	Azoospermie non obstructive ; OMIM :619108	AR	12	Modérée
MEI1	22q13.2	Azoospermie non obstructive ; OMIM :NA (PS258150)	AR	13	Forte
PLCZ1	12p12.3	Échec de la fécondation ; OMIM :617214	AR	16	Definitive
PMFBP1	16q22.2	Spermatozoïdes acéphaliques ; OMIM :618112	AR	14	Forte
QRICH2	17q25.1	Anomalies morphologiques multiples des flagelles des spermatozoïdes ; OMIM :618341	AR	12	Modérée
SEPTIN1 2	16p13.3	Anomalies morphologiques multiples des flagelles des spermatozoïdes ; OMIM :614822	AD	11. 5	Modérée
SPEF2	5p13.2	Anomalies morphologiques multiples des flagelles des spermatozoïdes ; OMIM :618751	AR	14. 75	Forte
STAG3	7q22.1	Azoospermie non obstructive ; OMIM :NA (PS258150)	AR	11. 5	Modérée
SUN5	20q11.21	Spermatozoïdes acéphaliques ; OMIM :617187	AR	16. 75	Definitive
SYCP2	20q13.33	Oligozoospermie sévère ; OMIM :258150	AD	10. 75	Modérée
SYCP3	12q23.2	Azoospermie non obstructive ; OMIM :270960	AD	14	Forte
TEX11	Xp11	Azoospermie non obstructive ;	XL	16	Definitive

		OMIM :309120			
TEX14	17q22	Azoospermie non obstructive ; OMIM :617707	AR	10	Modérée
TEX15	8p12	Azoospermie non obstructive ; OMIM :617960	AR	13.5	Forte
TSGA10	2T11.2	Spermatozoïdes acéphaliques ; OMIM :617961	AR	10.25	Modérée
TTC29	4q31.22	Anomalies morphologiques multiples des flagelles des spermatozoïdes ; OMIM :618745	AR	14.5	Forte
USP26	Xq26.2	Azoospermie ou oligozoospermie ; OMIM :NA (PS258150)	XL	9.5	Modérée
XRCC2	7q36.1	Azoospermie non obstructive ; OMIM : 617247	AR	10	Modérée
Infertilité syndromique					
APOA1	11q23.3	Amylose testiculaire ; OMIM :105200	AD	12	Modérée
CATSPER2	15q15.3	Syndrome de surdit� et d'infertilité ; OMIM : 611102	AR	11	Modérée
CCDC39	3q26.33	Dyskinésie ciliaire primitive ; OMIM :613807	AR	13	Forte
CCDC40	17q25.3	Dyskinésie ciliaire primitive ; OMIM :613808	AR	13.25	Forte
CDC14A	1p21.2	Oligoasth�noteratozoospermie OMIM :608653	AR	9	Modérée
CEP290	12q21.32	l'amaurose congénitale de Leber ; OMIM :611755	AR	9	Modérée
DNAAF2	14q21.3	Dyskinésie ciliaire primitive ; OMIM :612518	AR	12.25	Modérée
DNAAF4	15q21.3	Dyskinésie ciliaire primitive ; OMIM :615482	AR	13	Forte

DNAAF6	Xq22.3	Dyskinésie ciliaire primitive ; OMIM :300991	XL	15	Forte
FANCA	16q24.3	Anémie occulte de Fanconi ; OMIM :NA (PS227650)	AR	10	Modérée
LRRC6	8q24.22	Dyskinésie ciliaire primitive ; OMIM :614935	AR	13.5	Forte
MNS1	15q21.3	Asthénoteratozoospermie ; OMIM :NA (PS258150)	AR	9.5	Modérée
NLRP3	1q44	syndrome de Muckle-Wells ; OMIM :191900	AD	9	Modérée
PKD1	16p13.3	polykystose rénale et asthénozoospermie ; OMIM :173900	AD	11.25	Modérée
RSPH3	6q25.3	Dyskinésie ciliaire primitive ; OMIM :616481	AR	10.25	Modérée
SPEF2	5p13.2	Dyskinésie ciliaire primitive avec de multiples anomalies morphologiques du flagelle du spermatozoïde ; OMIM :618751	AR	12	Modérée
TRIM37	17q22	Le nanisme mulibrey ; OMIM :253250	AR	10	Modérée

Annexe 2 : Questionnaire sur l'infertilité masculine

Section 1: Informations générales	
1. Quel est votre âge ?	
2. Durée d'infertilité	
3. Antécédents familiaux de l'infertilité masculine ?	
Section 2: Symptômes et diagnostic	
1. Symptômes ?	
a) Difficulté à concevoir	
b) Problèmes d'érection ou d'éjaculation	
c) Douleur, gonflement ou anomalies testiculaires	
d) Faible libido	
e) Varicocèle	
f) Antécédents médicaux ou traitements antérieurs - des infections des voies génitales, - des traumatismes antérieurs, - des interventions chirurgicales - ou des traitements médicaux comme la chimiothérapie	
g) Autres (veuillez préciser) _____	
2. Analyses biologiques	
a. hormonales	
FSH :	
LH :	
Testostérone :	
Autres :	
b. Analyse du sperme (spermogramme)	
3. Comment le diagnostic de INF vous a-t-il été confirmé ?	
a) Anamnèse et examen physique	
b) spermogramme	
c) Analyse hormonale	
d) Échographie testiculaire	
e) Autre (veuillez préciser) _____	
Section 3: Impact sur la qualité de vie	
1. Comment l'INF a-t-il affecté votre qualité de vie ?	
a) Stress et anxiété	
b) Estime de soi	
c) Dépression	
d) Impact sur les relations	
e) Isolement social	

f) Vie sexuelle	
g) Autres (veuillez préciser) _____	
Section 4: Traitements et prise en charge	
1. Quels traitements avez-vous reçus ou suivez-vous actuellement pour l'INF ?	
a) Traitement médicamenteux	
b) Chirurgie	
c) Traitement de l'infection	
d) Techniques de reproduction assistée (TRA) : des techniques comme l'insémination artificielle (IA) ou la fécondation in vitro (FIV)	
e) Conseil en santé mentale	
f) Autre (veuillez préciser) _____	
2. Dans quelle mesure ces traitements ont-ils été efficaces pour vous ? _____	
Section 5: Informations complémentaires	
1. Avez-vous reçu un soutien psychologique ou émotionnel pour faire face au INF ?	
a) Oui	
b) Non	
2. Avez-vous participé à des groupes de soutien ou à des communautés en ligne pour l'INF ?	
a) Oui	
b) Non	

Résumés

Résumé

L'infertilité masculine représente environ 7% de la population masculine et contribue à 50% des cas d'infertilité globale. Il s'agit d'une condition multifactorielle influencée par des facteurs cliniques, biologiques, et génétiques. Des études récentes ont montré que l'âge, la qualité du sperme, les anomalies cliniques telles que la varicocèle, et les antécédents familiaux peuvent tous jouer un rôle significatif.

Objectifs : le but de cette étude est de prospecter les facteurs de risque susceptibles d'être à l'origine de l'infertilité masculine, et de détecter la présence ou l'absence de micro-délétions dans les régions AZFa, AZFb, et AZFc du chromosome Y ainsi que le gène *SRY* pour des patients infertiles originaire de l'Est algérien.

Patients et méthodes : cette étude descriptive a été menée au laboratoire de biologie moléculaire de la faculté SNV de l'université Constantine 1 Frères Mentouri. L'étude inclus un total de 20 sujets infertiles. Les données clinico-biologiques ont été recueillies et des prélèvements sanguins ont été effectués pour l'analyse moléculaire. L'ADN a été extrait par la méthode au NaCl et la détection des régions d'intérêt a été réalisée par PCR classique.

Résultats : dans notre échantillon, la plupart des patients infertiles étaient âgés de 36 à 46 ans (55%), ce qui laisse penser que l'âge n'a pas d'influence significative sur la fertilité masculine. 77% des patients ayant subi un spermogramme avaient une azoospermie, 15,38% avaient une oligospermie et 8% avaient une oligo-asthénospermie, conformément aux prévalences connues. Chez 20% des patients, la varicocèle a été observée, mais n'apparaît pas significative. Selon l'analyse PCR, 100% des patients présentaient le gène *SRY*, ainsi, aucune microdélétion n'a été observée dans les régions AZFa, AZFb et AZFc, probablement en raison de la petite taille de l'échantillon.

Conclusion : l'absence de micro-délétions des régions AZF peut être due à la petite taille de l'échantillon. Des études plus larges sont nécessaires pour mieux comprendre les facteurs de risque biologiques et génétiques à l'origine de l'infertilité masculine.

Mots clés : infertilité masculine, régions AZF, micro-délétion, extraction d'ADN, PCR.

Abstract

Male infertility represents around 7% of the male population and contributes to 50% of overall infertility cases. It is a multifactorial condition influenced by clinical, biological and genetic factors. Recent studies have shown that age, sperm quality, clinical abnormalities such as varicocele, and family history can all play a significant role.

Aims: The aim of this study was to investigate risk factors for male infertility, and to detect the presence or absence of microdeletions in the AZFa, AZFb and AZFc regions of the Y chromosome and the SRY gene in infertile patients from eastern Algeria.

Patients and methods: This descriptive study was carried out in the molecular biology laboratory of the SNV faculty at Constantine 1 Frères Mentouri University. The study included a total of 20 infertile subjects. Clinico-biological data were collected and blood samples were taken for molecular analysis. DNA was extracted by the NaCl method and detection of Y microdeletions was performed by classical PCR.

Results: In our sample, most infertile patients were aged between 36 and 46 (55%), suggesting that age has no significant influence on male fertility. 77% of patients who underwent a spermogram had azoospermia, 15.38% had oligospermia and 8% had oligo-asthenozoospermia, in line with known prevalences. Varicocele was observed in 20% of patients, but did not appear to be significant. According to PCR analysis, 100% of patients had the SRY gene, so no microdeletions were observed in the AZFa, AZFb and AZFc regions, probably due to the small sample size.

Conclusion: the absence of microdeletions in AZF regions may be due to the small sample size. Larger studies are needed to better understand the biological and genetic risk factors underlying male infertility.

Key words: male infertility, AZF regions, micro-deletions, DNA extraction, PCR.

الملخص

يمثل العقم عند الذكور حوالي 7% من السكان الذكور ويساهم في 50% من حالات العقم بشكل عام. وهي حالة متعددة العوامل تتأثر بالعوامل السريرية والبيولوجية والوراثية. وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن العمر وجودة الحيوانات المنوية والتشوهات السريرية مثل دوالي الخصية والتاريخ العائلي يمكن أن تلعب دوراً هاماً. تهدف هذه الدراسة إلى تحليل هذه العوامل في مجموعة من المرضى الذين يعانون من العقم مع استكشاف الأسباب الوراثية المحتملة، وخاصةً الحذف المجهري لمناطق AZF في كروموسوم Y.

الأهداف: كان الهدف من هذه الدراسة هو التحقق من عوامل الخطر التي من المحتمل أن تسبب العقم عند الذكور والكشف عن وجود أو عدم وجود الحذف المجهري في مناطق AZFa و AZFb و AZFc في كروموسوم Y وجين SRY لدى مرضى العقم من شرق الجزائر.

المرضى والطرق: أجريت هذه الدراسة الوصفية في مختبر البيولوجيا الجزيئية في كلية العلوم الطبيعية في جامعة قسنطينة 1 الاخوة منتوري. شملت الدراسة ما مجموعه 20 شخصاً مصاباً بالعقم. تم جمع البيانات البيولوجية السريرية البيولوجية وأخذ عينات الدم للتحليل الجزيئي. تم استخلاص الحمض النووي بطريقة كلوريد الصوديوم وتم إجراء الكشف عن المناطق ذات الأهمية بواسطة تفاعل البوليميراز المتسلسل PCR الكلاسيكي.

النتائج: في عينتنا، كانت أعمار معظم المرضى المصابين بالعقم تتراوح بين 36 و 46 عامًا (55%)، مما يشير إلى أن العمر ليس له تأثير كبير على خصوبة الذكور. كان 77% من المرضى الذين خضعوا لفحص الحيوانات المنوية يعانون من انعدام الحيوانات المنوية و15.38% من قلة النطاف و8% من قلة النطاف، بما يتماشى مع معدلات الانتشار المعروفة. لوحظ وجود دوالي الخصية في 20% من المرضى، ولكن لم يبدو أن لها أهمية كبيرة. وفقاً لتحليل تفاعل البوليميراز المتسلسل، كان لدى 100% من المرضى جين SRY ، لذلك لم يلاحظ وجود أي دوال مجهرية في مناطق AZFa و AZFb و AZFc ، ربما بسبب صغر حجم العينة.

الخلاصة: قد يكون عدم وجود حذف مجهري في مناطق AZF بسبب صغر حجم العينة. هناك حاجة إلى إجراء دراسات أكبر لفهم عوامل الخطر البيولوجية والوراثية الكامنة وراء العقم عند الذكور بشكل أفضل.

الكلمات المفتاحية: العقم عند الذكور، مناطق AZF ، الحذف الجزيئي، استخلاص الحمض النووي، تفاعل البوليميراز المتسلسل.

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : GHITI Nihed
MOUATS Feriel
NEMOUCHI Warda

Infertilité masculine : étude des microdélétions du chromosome Y

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en génétique moléculaire

L'infertilité masculine représente environ 7% de la population masculine et contribue à 50% des cas d'infertilité globale. Il s'agit d'une condition multifactorielle influencée par des facteurs cliniques, biologiques, et génétiques. Des études récentes ont montré que l'âge, la qualité du sperme, les anomalies cliniques telles que la varicocèle, et les antécédents familiaux peuvent tous jouer un rôle significatif.

Objectifs : le but de cette étude est de prospector les facteurs de risque susceptibles d'être à l'origine de l'infertilité masculine, et de détecter la présence ou l'absence de micro-délétions dans les régions AZFa, AZFb, et AZFc du chromosome Y ainsi que le gène *SRY* pour des patients infertiles originaire de l'Est algérien.

Patients et méthodes : cette étude descriptive a été menée au laboratoire de biologie moléculaire de la faculté SNV de l'université Constantine 1 Frères Mentouri. L'étude inclus un total de 20 sujets infertiles. Les données clinico-biologiques ont été recueillies et des prélèvements sanguins ont été effectués pour l'analyse moléculaire. L'ADN a été extrait par la méthode au NaCl et la détection des régions d'intérêt a été réalisée par PCR classique.

Résultats : dans notre échantillon, la plupart des patients infertiles étaient âgés de 36 à 46 ans (55%), ce qui laisse penser que l'âge n'a pas d'influence significative sur la fertilité masculine. 77% des patients ayant subi un spermogramme avaient une azoospermie, 15,38% avaient une oligospermie et 8% avaient une oligo-asthénospermie, conformément aux prévalences connues. Chez 20% des patients, la varicocèle a été observée, mais n'apparaît pas significative. Selon l'analyse PCR, 100% des patients présentaient le gène *SRY*, ainsi, aucune microdélétion n'a été observée dans les régions AZFa, AZFb et AZFc, probablement en raison de la petite taille de l'échantillon.

Conclusion : l'absence de micro-délétions des régions AZF peut être due à la petite taille de l'échantillon. Des études plus larges sont nécessaires pour mieux comprendre les facteurs de risque biologiques et génétiques à l'origine de l'infertilité masculine.

Mots clés : infertilité masculine, régions AZF, micro-délétion, extraction d'ADN, PCR.

Laboratoires de recherche : Laboratoire de Biologie Moléculaire, Université Constantine 1. Frères Mentouri, Laboratoire de Biologie moléculaire et cellulaire, Université Constantine 1 Frères Mentouri.

Président : CHAOUI Naouel (Pr- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : CHELLAT Djalila (Pr- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur(s): REZGOUN Med Larbi (Pr- U Constantine 1 Frères Mentouri).