

# LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

République Algérienne Démocratique et Populaire  
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



Université Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature & de la Vie  
Département de Biologie Animale

N° d'Ordre : .....

N° de Série : .....

## MEMOIRE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME:  
Magistère en Biologie et Physiologie Animale  
Option: Biologie Moléculaire et Cellulaire

## THEME

LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

Présenté par Meriem Amina TOUIL

Dirigée par : Dr. ROUABAH L.

Soutenu le : 13 juillet 2009

Devant la commission d'examen

Pr. SEKHRI A.	Professeur, CHU de Constantine	Président
Dr. ROUABAH L.	Maître de conférence, Université Mentouri de Constantine	Rapporteur
Pr. AOUATI S.	Professeur, CHU de Constantine	Examinateur
Pr. SATTA D.	Professeur, Université Mentouri de Constantine	Examinateur

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2008 - 2009



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

*A mon très cher PAPA en témoignage de gratitude.*



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

### Remerciements

*C'est joie et fierté de mon travail couronné de succès et de sérénité que je remercie Dieu puissant de m'avoir béni de courage et d'abnégation, de persévérance et d'endurance.*

*Je remercie ma très chère maman pour son soutien moral et matériel et tous les sacrifices à mon égard depuis ma prime enfance à ce jour.*

*Je remercie ma sœur Khaoula, mes frères Boubakeur, Imed Eddine, Hamza, Chouaïb et le petit prince Yacine pour leur soutien et leur adhésion continue à mes efforts ainsi que mes amies Randa et Karima qui restent mes compagnes les plus motivantes dans la lutte vers le sommet.*

*Ce travail a été réalisé sous la sage direction du Docteur ROUAÏEH L. maître conférence à l'université Mentouri de Constantine. Je tiens à la remercier vivement pour m'avoir accueilli au sein de son équipe et m'avoir orienté le long de mon travail.*

*Mes remerciements s'adressent au Professeur SEKRJ A. médecin chef du laboratoire d'embryologie et d'histologie humaine du CHU de Constantine de m'avoir accepté au sein de son laboratoire durant la réalisation de ce mémoire et qui me fait aujourd'hui l'honneur de présider ce jury et ce en dépit de ses charges.*

*J'ose également remercier les membres qui m'honorent de leur participation au jury et de l'intérêt qu'ils portent à ce travail. Le professeur Satta D. de la faculté des sciences, Université Mentouri de Constantine et le Docteur Aouati S. du laboratoire d'embryologie et d'histologie humaine du CHU de Constantine.*

*J'exprime ma profonde gratitude au Professeur FAHER A. chef du laboratoire de biologie végétale et de l'environnement de la faculté des sciences, Université de Annaba qui a fait parler mes résultats et a donné un sens aux chiffres de mon étude cytologique.*

*Je remercie également le Professeur Khalil du laboratoire de biologie animale de la faculté des sciences, Université de Annaba pour la riche bibliographie.*

*J'exprime mes sincères remerciements au Docteur Barkat médecin chef du laboratoire de cytogénétique du CHU Ibn Rochd à Annaba qui m'a reçu au sein de son laboratoire et m'a offert la possibilité de réaliser le volet génétique de ce travail ainsi qu'à son équipe médicale, Samia, Leïla, Akila, Farah, Houria et Mounia.*



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

*Je tiens également à remercier l'équipe du laboratoire d'histologie du CHU de Constantine et particulièrement Djamel ainsi que toute personne qui de loin ou de près a participé à m'aider d'un plus durant les différentes étapes de mon initiation à la recherche.*



# LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>8</b>
<b><u>CHAPITRE1</u> : Synthèse bibliographique</b>	
<b>I. GENERALITES SUR LES INFERTILITES MASCULINES</b>	
1. Introduction-Définition	10
2. Données épidémiologiques	11
<b>II. DEVELOPPEMENT EMBRYOLOGIQUE DE L'APPAREIL GENITAL MASCULIN</b>	<b>12</b>
1. Origine des gonades	12
2. Le stade indifférencié de l'appareil génital	12
3. La différenciation sexuelle	15
4. La détermination génétique du sexe et les bases moléculaires de toute différenciation sexuelle	18
5. Les principales malformations de l'appareil génital masculin	25
<b>III. ANATOMIE ET HISTOPHYSIOLOGIE DU SYSTEME GENITAL DE L'HOMME</b>	<b>30</b>
1. Anatomie de l'appareil génital masculin	30
2. Histophysiologie de l'appareil génital masculin	33
<b>VI. DIAGNOSTIC DES INFERTILITES MASCULINES</b>	<b>38</b>
<b>V. CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DES INFERTILITES MASCULINES</b>	<b>39</b>



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

5.1. Les infertilités d'origine mécanique	39
5.2. Les infertilités de nature obstructive	40
5.3. Les infertilités d'origine non obstructive	43

### **Chapitre. 2: Étude cytologique des infertilités masculines**

I. INTRODUCTION	54
Spermogramme-spermocytogramme	55
II. MATÉRIEL ET MÉTHODES	50
1. Patients	59
2. Matériel et réactifs	60
3. Méthodologie	61
4. Analyse statistique des données	65
III. RESULTATS	68
1. Présentation de l'échantillon	68
2. Analyse statistique univariée	72
IV. DISCUSSION	96

### **Chapitre. 3 : Étude génétique des infertilités masculines**

I. INTRODUCTION	104
II. MATERIEL ET METHODES	106
1. Patients	106
2. Critères d'inclusion	106
3. Durée d'étude	106



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

4. Matériel et réactifs	106
5. Méthodologie	108
<b>III. RESULTATS</b>	<b>113</b>
1. Présentation des cas	113
2. Résultats de l'analyse cytogénétique	116
<b>VI. DISCUSSION</b>	<b>131</b>
<b>DISCUSSION GENERALE –CONCLUSION</b>	<b>135</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>141</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	



# LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

## INTRODUCTION GENERALE

La vie humaine est le fruit d'une rencontre. Cette dernière peut prendre mille formes, devient dans un certain nombre de fois et de mille et une façon une rencontre procréatrice. La rencontre biologique est doublée d'un certain nombre de rencontres affectives, sexuelles et culturelles (3).

Biologiquement, la formation d'un embryon née de la rencontre du matériel génétique de l'ovule et du spermatozoïde, va devenir dans le meilleur des cas un être humain normal. Cependant, des éléments de trouble peuvent apparaître générant ainsi un handicap biologique qui empêcherait le couple de procréer.

La présence d'un ou plusieurs enfants, répond le plus souvent à une attente profonde chez le couple. Même si l'être humain a une capacité très grande de sublimer dans certaines situations, l'absence d'un enfant n'est jamais tout à fait compensée.

Près de 15% des couples ont des difficultés à procréer (2,10) et dans près de la moitié des cas un facteur masculin est retrouvé, associé ou non à une cause féminine (2).

Pour ces raisons, biologistes et médecins de la reproduction sont préoccupés par le volet biologique de la rencontre humaine et ils ne cessent pas d'enquêter par les méthodes simples et les plus sophistiquées sur les étiologies de l'infertilité et d'échafauder des projets thérapeutiques allant des traitements simples de la stérilité conjugale à l'assistance médicale à la procréation (AMP).

Le but de ce travail est non seulement d'élucider les principales expressions des infertilités masculines sur le plan cytologique grâce à l'étude des spermogrammes - spermocytogrammes des hommes infertiles, mais également d'éclaircir le rôle du facteur génétique grâce à l'étude du caryotype de ces patients.





**CHAPITRE1 :**

**Synthèse bibliographique**



# LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

## I. GENERALITES SUR LES INFERTILITES MASCULINES

### 1. Introduction - Définition

D'une manière générale, on détermine comme étant un couple infertile, un couple qui ne peut avoir d'enfants au bout de 2 ans d'arrêt de contraception malgré des rapports sexuels réguliers et fréquents (55). Autrement dit, c'est l'absence de conception au bout de deux ans de rapports sexuels non protégés chez un couple ayant un désir de grossesse (11).

Le terme d'infertilité est préférable à celui de stérilité, ce dernier signifiant qu'aucune thérapeutique curative n'est possible (11). Cependant, cette notion stricte et définitive de stérilité a changé depuis la possibilité des recueils de spermatozoïdes intratesticulaires et intraépididymaires (38).

Le problème d'infertilité du couple incite à une consultation chez un spécialiste qui doit les explorer ensemble, car l'infertilité est d'origine (11)

Féminine dans 50 p.100 des cas.

Masculine dans 30 à 40 p.100 des cas.

Et mixte dans 10 à 20 p.100 des cas.

Et il est important de noter que la mise en évidence d'une cause d'infertilité chez un partenaire ne doit pas exclure une anomalie chez le conjoint.

En matière de reproduction humaine, on distingue deux concepts.

#### *Le concept d'aptitude*

La fertilité est la potentialité pour un couple de pouvoir engendrer. Un état hypothétique est son contraire, l'infertilité ne peut être définie que rétrospectivement, à la fin de la période de reproduction et il s'agit alors d'un état définitif. On utilise parfois le terme d'hypofertilité pour désigner un couple dont l'aptitude à concevoir n'est pas optimale (41, 38).

#### *Le concept de résultat*

A la fécondité qui est le fait pour un couple d'avoir déjà au moins un enfant. On oppose l'infécondité qui définit la période durant laquelle le couple n'a pas réussi à obtenir l'enfant qu'il désire (41).

En pratique, l'infécondité est définie comme l'absence involontaire de grossesse dans un couple ayant des rapports sexuels réguliers depuis un délai suffisant au moins une année ou 12 mois pour l'OMS.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

L'infécondité est dite primaire si la femme n'a jamais été enceinte ou secondaire s'il y a eu antérieurement une ou plusieurs grossesse menées à terme ou non (41).

### 2. Données épidémiologiques

La fertilité des couples est mesurée par un indicateur appelé la fécondabilité ou probabilité mensuelle de conception. Ce sont les chances de grossesse par mois (38).

La fécondabilité est considérée comme constante pour un couple donné sur une certaine période mais différente d'un couple à un autre (38). Elle peut varier de 0 à 65% dans la population en général (38).

Au temps "0" de désir de grossesse la moyenne de fécondabilité des couples est estimée à 25% c'est-à-dire que les couples ont en moyenne 25% de chances de procréer /cycle. Cette fécondabilité est en moyenne de 25% chez une femme de 25ans (38).

Si 19% des couples ont des problèmes d'infertilité, seuls 4% sont définitivement stériles et auront de ce fait recours aux traitements substitutifs (38).

Le délai d'attente pour une conception ou facteur temps est un paramètre pronostique fondamental. C'est pour cette raison qu'on envisage une prise en charge médicale après deux années d'infécondité. Les couples les plus fertiles obtiendront rapidement la grossesse. Après 4 ans d'attente sans conception, le risque de stérilité définitive est de 46%.

L'épidémiologie de l'infertilité tient compte comme toute autre pathologie de 02 notions fondamentales:

Incidence de l'infertilité qui correspond au nombre de couples infertiles répertoriés à un moment donné, rapporté au nombre total de couples en âge de procréer.

La prévalence correspond au nombre de cas apparus en une année rapporté au nombre total de couples en âge de procréer.

Cependant, l'incidence et la prévalence sont loin de refléter exactement l'infertilité et sont souvent sous estimés car un certain nombre de couples peuvent avoir un réel problème de fertilité mais ne consultent pas pour des raisons personnelles, éthiques ou religieuses (38).

Une enquête nationale Française récente a estimé que la prévalence de l'infertilité est de 14,1% à 15% avec la proportion d'un couple sur sept consultant pour un problème d'infertilité durant sa vie. Ces données permettent de conclure que 60.000 nouveaux couples consultent chaque année pour un problème d'infertilité primaire ou secondaire (38, 66).



# LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

## II. DEVELOPPEMENT EMBRYOLOGIQUE DE L'APPAREIL GENITAL MASCULIN

L'appareil génital est composé de gonades ou glandes génitales produisant les gamètes et du tractus génital (voies génitales et organes externes) véhiculant les gamètes et permettant l'accouplement et la nidation.

L'appareil génital se différencie selon une chronologie précise qui passe inéluctablement par une phase initiale de développement identique chez les deux sexes (76) "stade indifférencié" avant d'établir le dimorphisme sexuel.

Chez l'être humain jusqu'à la moitié du deuxième mois (53) le développement de l'appareil génital est le même, que le sexe soit masculin ou féminin. A cette date se trouvent donc réalisés des gonades, des voies génitales et des organes génitaux externes indifférenciés qui ultérieurement se différencient dans le sens masculin ou féminin.

### 1. Origine des gonades

Les gonades sont d'origine mésodermique (68), elles se forment sur la face médioventrale des mésonéphros. Reins embryonnaires transitoires chez les mammifères, dégénéralent pour laisser place au reins définitifs: les métanéphros (76).

### 2. Le stade indifférencié de l'appareil génital

Ce stade peut être réparti en trois volets. La gonade indifférenciée, les voies génitales indifférenciées et les organes génitaux externes indifférenciés.

#### 2.1. La gonade indifférenciée

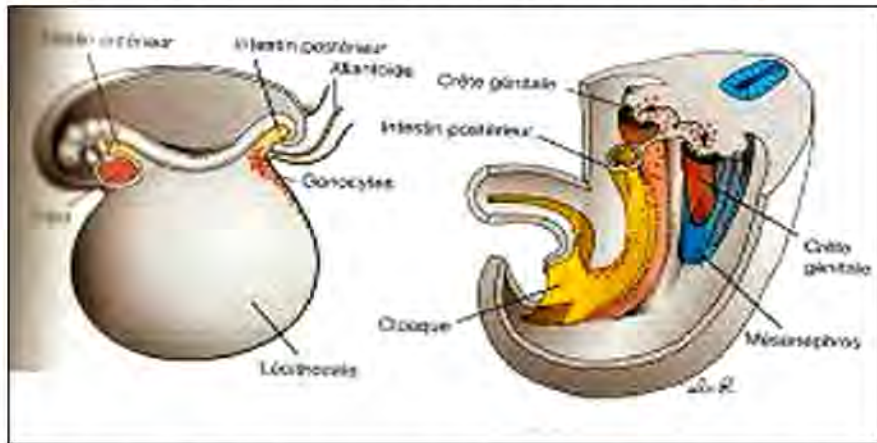
La première étape consiste en l'apparition des gonocytes primordiaux ou cellules germinales primordiales. Les gonocytes primordiaux constituent la pierre angulaire dans le développement des gonades (63), car leur absence inhibe le développement de ces dernières à partir des crêtes génitales du fait de leur influence inductrices.

Au ce stade précoce, au cours de la 3<sup>ème</sup> semaine du développement (53), les cellules germinales qui dérivent d'une région de l'épiblaste région adjacente à l'ectoderme extraembryonnaire apparaissent dans le mésoderme extraembryonnaire tapissant la paroi postérieure de la vésicule vitelline au voisinage du diverticule allantoïde suite à leur induction dans l'épiderme par les BMPs (53, 53) (figure.1) par la suite, elles migrent de façon active le



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

long du mésentère dorsal de la l'intestin postérieur, en direction des crêtes génitales qu'ils atteignent et colonisent à la 6ème semaines du développement (53, 63).



**Figure.1:** Localisation initiale des gonocytes et leur migration chez un embryon de 3 semaines (63).

### **Apparition des crêtes génitales**

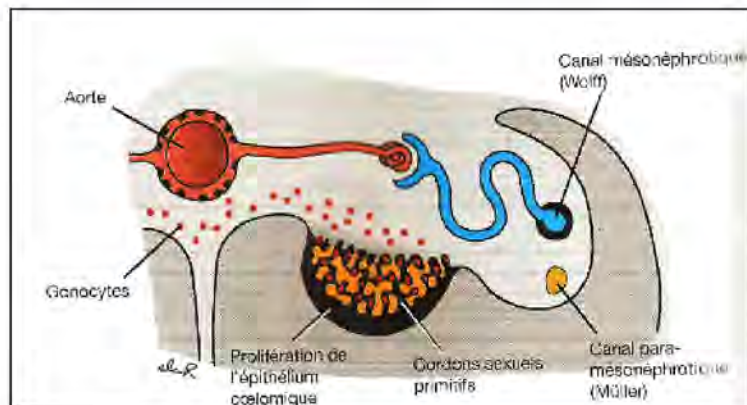
Les gonades apparaissent chez l'embryon de 4 semaines sous forme d'une crête génitale ou crête gonadique située de chaque côté de la ligne médiane entre le mésonéphros et la racine du mésentère dorsale (53, 63). Cette crête génitale qui ne contient pas de cellules germinales avant la 6ème semaine du développement est le résultat de la prolifération de l'épithélium coelomique et de la condensation du mésenchyme ou mésoderme sous jacent. L'ensemble de cette ébauche mésodermique constitue "le blastème somatique commun"(63).

### **Le stade gonade indifférenciée proprement dite**

La gonade indifférenciée correspond à un stade pendant lequel il est impossible de distinguer la gonade mâle de la gonade femelle. Elle se constitue peu avant et pendant l'arrivée des cellules germinales primordiales dans les crêtes génitales (53, 63), grâce à la prolifération active de l'épithélium coelomique qui envahit le mésenchyme sous-jacent.

Les cellules épithéliales se multiplient pour former un certain nombre de cordons de forme irrégulière qui restent en connexion avec la surface épithéliale dans les deux sexes (figure.2)(63).





**Figure.2:** La gonade indifférenciée et les organes sexuels primitifs chez un embryon de 6 semaines (63).

### **2.2. Les voies génitales indifférenciées:**

Initialement quelque soit leur sexe les embryons possèdent à la 6ème (63) semaine du développement deux systèmes pairs de conduits génitaux (figure.3A).

#### **2.2.1. Les canaux de Wolff:**

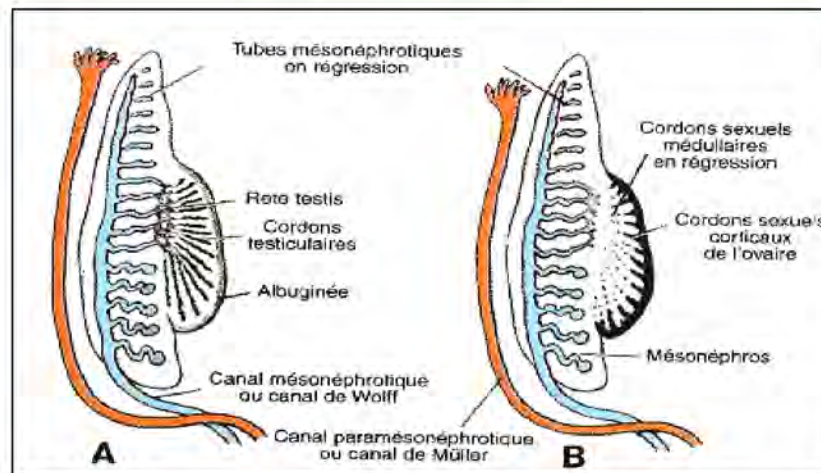
Canaux mésonéphrotiques ou mésonéphriques qui s'étendent du mésonéphros pour s'aboucher dans la partie supérieure de la cloaque destinée à devenir le sinus urogénital de part et d'autre du tubercule de Muller. C'est dans la partie supérieure de ces canaux que se jettent les tubules mésonéphrotiques .

#### **2.2.2. Les canaux de Müller**

Appelés également canaux paramésonephrotiques. Prennent naissance d'une invagination longitudinale de l'épithélium coelomique à la face antérolatérale de la crête uro-génitale. Chaque canal de Müller s'ouvre par son extrémité craniale dans la cavité coelomique, puis descend en dehors du canal de Wolff homolatéral, le croise ventralement et se continue en direction caudomédiante pour rejoindre son homologue du côté opposé. Malgré leur accollement, ils sont d'abord séparés par une cloison le septum utérovaginal qui peut persister pendant un temps considérable. La fusion entière des deux canaux de Müller est à l'origine de la formation d'un canal commun appelé "le canal utérovaginal" (53, 63), dont l'extrémité caudale pleine et fermée continue à pousser jusqu'au moment où elle atteint la paroi postérieure du sinus urogénital où elle détermine un petit renflement appelé "tubercule de Müller" entre l'orifice d'abouchement des canaux de Wolff.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES



**Figure.3** : Les voies génitales chez l'embryon de 6 semaines A: sexe masculin (63).

### 2.2.3. Les organes génitaux externes indifférenciés

Le stade indifférencié des organes génitaux externes est identique chez le garçon et la fille et ne peut en aucun cas différencier les sexes. Il peut être réparti en plusieurs étapes suivant l'apparition chronologique des différentes formations.

Il débute par la formation des deux plis ou bourrelets cloacaux latéraux résultant du développement des cellules mésenchymateuses puis leur migration autour de la membrane cloacale au cours de la 3<sup>ème</sup> semaine du développement.

Par la suite, apparaît le "tubercule génital" suite à la fusion des deux plis cloacaux en avant de la membrane cloacale.

Vers la deuxième moitié du deuxième mois (53), la membrane cloacale se divise en une membrane cloacale anale en arrière et urogénitale en avant suite au cloisonnement du cloaque et la formation du périnée secondaire. Il en est de même pour les plis cloacaux qui se divisent en plis anaux en arrière et plis génitaux ou urétéraux en avant, ces derniers se caractérisent par l'apparition de nouvelles formations appelées "bourrelets génitaux" qui donneront plus tard le scrotum chez le garçon et les grandes lèvres chez les filles.

### 3. La différenciation sexuelle

Un patrimoine génétique fait de 44 autosomes et de deux gonosomes, l'un X et l'autre obligatoirement Y, est indispensable pour qu'il y ait passage du stade indifférencié à celui d'organes génitaux masculins différenciés.

On peut schématiquement diviser la différenciation sexuelle en 3 stades comme suit.



### 3.1. La différenciation testiculaire

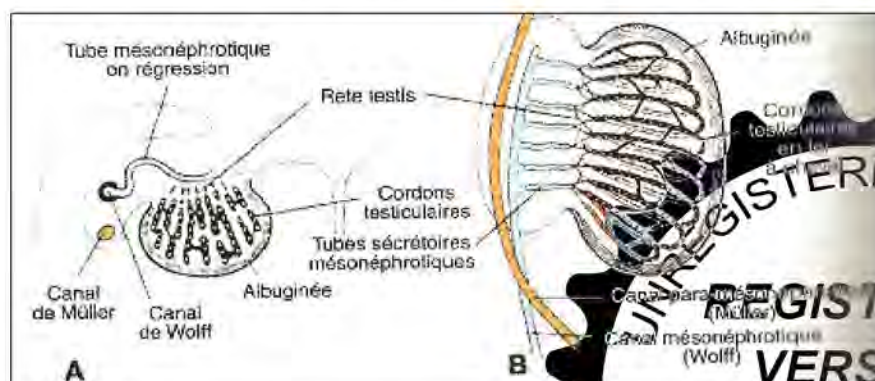
Si l'embryon est génétiquement mâle c'est à dire a une formule chromosomique XY, la différenciation du testicule fœtal est le premier événement morphologique de ladifférenciation sexuelle. Elle est caractérisée par la formation des cordons séminifères: cordons épithéiaux contenant les spermatogonies et les cellules somatiques de Sertoli, suivie par la différenciation et l'apparition de la tunique albuginée.

L'apparition de ces cordons séminifères passe par la prolifération des cordons sexuels primitifs du blastème somatique commun (76) aboutissant à l'envahissement de la zone médullaire de la glande où ils forment une série de cordons cellulaires anastomosés, s'individualisant ainsi en "cordon testiculaires" ou "médullaires" (63) dans lesquels pénètrent les gonocytes primordiaux (53).

Au voisinage du hile de la glande ces cordons testiculaires forment un fin réseau de petits canaux, qui donnent par la suite le "rete testis" (figure.4).

Par la suite, on note l'apparition de "l'albuginée : couche ou tunique testiculaire de tissu fibreux qui sépare les cordons testiculaires de l'épithélium superficiel (53, 63). Ces cordons testiculaires pleins pendant toute la vie fœtale et jusqu'à la puberté (53) sont alors constitués de gonocytes, de cellules de Sertoli provenant de la surface de la glande (63) et sont entourés de cellules interstitielles de Leydig développées à partir du blastème somatique commun ou mésenchyme situé entre les cordons testiculaires (53, 63).

Grâce à leur abondance entre le 4<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois (63) les cellules de Leydig permettent au testicule différencié d'influencer la différenciation des différentes voies et organes génitaux externes.



**Figure.4** : Différenciation des testicules à la 8<sup>ème</sup> semaine du développement (63).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

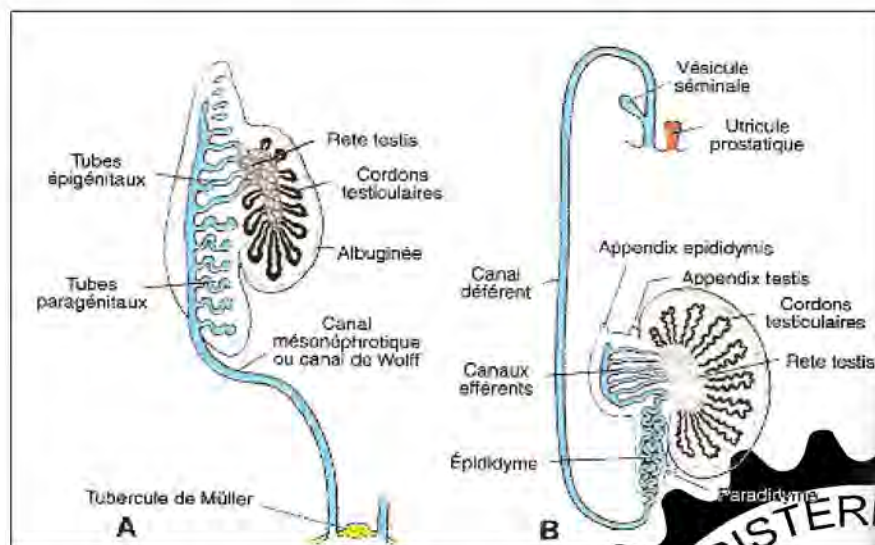
À la puberté (53, 63), les cordons testiculaires pleins se creusent d'une lumière pour donner "les tubes séminifères" qui entrent en continuité avec "les cônes efférents formés à partir du canal de Wolff qui donnera "le canal déférent".

Finalement, il convient de noter qu'en parallèle avec sa différenciation, le testicule commence à migrer dans "l'espace rétro-péritonéal" en direction caudale, coiffé d'un repli péritonéal "le processus vaginal", à partir du 3<sup>ème</sup> mois (53) pour atteindre l'orifice inguinal à la fin du 5<sup>ème</sup> mois et franchir le rebord osseux du pubis pour pénétrer dans le scrotum où on le retrouve à la naissance.

### 3.2. La différenciation des voies génitales masculines

Ce stade est caractérisé par la disparition complète des canaux de Müller qui ne laissent que quelques reliquats embryonnaires de leur partie crâniale qui constituent "l'appendix testis" (figure.5) (63).

A son tour, le mésonéphros régresse laissant un petit nombre de tubes mésonéphrotiques qui forment les cônes efférents (ductili efferentes) assurant la jonction rete testis-canal de Wolff.



**Figure.5:** Différenciation des voies génitales masculines (63).

La différenciation est achevée par les transformations que subissent les canaux de Wolff, dont l'allongement considérable donne l'épididyme, qui par la suite se noue d'une épaisse tunique musculaire formant ainsi "le canal déférent" puis les "vésicules séminales" et les "éjaculateurs" qui s'abouchent dans "le sinus urogénital". La prostate est constituée par la



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

prolifération de la paroi postérieure de ce dernier autour de l'abouchement des canaux de Wolff.

### **3.3. Les organes génitaux externes masculins différenciés**

Suite à son allongement rapide et considérable entraînant à sa surface inférieure l'extrémité antérieure de la fente urogénitale ouverte suite à la disparition de la membrane urogénitale, le tubercule génital donne "le pénis".

La fusion des deux replis génitaux sur la ligne médiane est facilitée donnant "l'urètre membraneux" et "l'urètre pelvien" à la fin du 3<sup>ème</sup> mois. Le "raphé médian" retrouvé sur la face inférieure du pénis chez l'adulte" est témoin de cette fusion.

Cependant, l'urètre pénien n'atteint pas l'extrémité du pénis, de ce fait la formation de l'urètre balanique n'est assurée que grâce à un massif épithélial de cellules ectoblastiques provenant de la partie proximale du pénis (63) qui se creusent en périphérie pour former le prépuce et au centre pour donner "l'urètre balanique" (53).

Finalement, les bourrelets génitaux ou scrotaux situés initialement dans la région inguinale migrent en direction caudale se soudent eux aussi sur la ligne médiane donnant le raphé scrotal ou septum médian formant chacun la moitié du scrotum qui logera les testicules(53, 63).

### **4. La détermination génétique du sexe et les bases moléculaires de toute différenciation sexuelle**

Le développement sexuel fait appel à trois processus séquentiels et indépendants. Le premier correspond à l'établissement du sexe chromosomique lors de la fécondation, c'est la détermination génétique du sexe suite à la fécondation fait du hasard qui donne le sexe génétique définitivement établi dès le stade initial de l'oeuf fécondé (63).

Le sexe chromosomique «XY» masculin ainsi établi, détermine le développement des gonades embryonnaires indifférenciées ou crêtes génitales en ovaire ou en testicule concourant ainsi à l'établissement du sexe gonadique.

Enfin, le développement subséquent de l'appareil génital interne et externe, s'effectue en fonction du sexe gonadique établi, car le sexe phénotypique est en harmonie avec le sexe génétique.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Faisant suite à la détermination génétique du sexe, la différenciation sexuelle qui recouvre l'ensemble des phénomènes concourant à la réalisation des différences somatiques entre les deux sexes (53), permet à la gonade indifférenciée de s'engager dans l'une des voies de différenciation ovarienne ou testiculaire.

C'est la présence ou l'absence du chromosome Y et non pas le nombre de chromosomes X, qui détermine le sexe de l'individu (38, 53). Ainsi la présence du chromosome Y conduit au développement mâle quelque soit le nombre de chromosomes X qui lui sont associés (53).

### **4.1. La régulation moléculaire de la différenciation des voies génitales**

Chez l'embryon mâle XY, la gonade embryonnaire bipotentielle se différencie en testicule, les canaux de Müller régressent et les canaux de Wolff à l'origine de épидидyme et de la vésicule séminale de l'appareil génital male prolifèrent et se différencient (38).

Deux hormones testiculaires sont à l'origine de cette organisation de l'appareil génital mâle:

La régression des canaux paramésonephrotiques de Müller est consécutive à la sécrétion par les cellules de Sertoli de la gonade mâle embryonnaire d'une hormone de la famille des TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor) : l'hormone antimüllérienne ou AMH (müller inhibiting substance) (38).

Cette hormone qui est une protéine appartenant à la superfamille qui inclue les TGF $\alpha$  et  $\beta$ , l'EGF et l'inhibine, bloque l'action du l'EGF sur le canal de Müller (68).

La testostérone sécrétée par la suite par les cellules des tissus cibles où elle se transforme en dihydrotestostérone et s'unit avec la testostérone à une protéine intracellulaire réceptrice spécifique de haute affinité.

Ce complexe hormone-récepteur s'unit à son tour à l'ADN et va assurer la régulation de la transcription des gènes spécifiques et de leurs produits protéiques aboutissons ainsi à la virilisation.

Les complexes récepteurs à base de testostérone contrôlent la masculinisation des canaux mésonéphrotiques de "Wolff". Les complexes récepteurs à la base de Dihydrotestostérone modulent la différenciation masculine des organes génitaux externes.

Finalement, il semble intéressant de noter que la production d'androgènes pendant la vie fœtale chez le mâle ne dépend pas des gonadotrophines, mais d'une hormone semblable à la



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

LH: la gonadotrophine chorionique placentaire qui stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig.

### **4.1. Les gènes critiques impliqués dans la détermination génétique du sexe**

Des gènes ont été mis en évidence chez l'homme dans les maladies conduisant à des inversions sexuelles des mâles XY.

Dans le tableau.1 ainsi que dans les paragraphes qui suivent on va essayer de les exposer.

**Tableau.1** : Les gènes critiques impliqués dans la détermination génétique du sexe (50).

Gene	Full Name	Chromosomal Location
<i>SRY</i>	Sex determining Region on the Y chromosome	Yp11.3
<i>SOX3</i>	SRY-related HMG containing bOX-gene 3	Xq26-q27
<i>SOX9</i>	SRY-related HMG containing bOX-gene 9	17q24
<i>DMRT1,2</i>	Doublesex and Mab-3 Related Transcription factor 1 and 2	9p24.3
<i>DAX1</i>	Dosage sensitive sex reversing Adrenal Hypoplasia	Xp21.3
	Congenita critical region on the X	
<i>MIS</i>	Müllerian Inhibitory Substance	19p13.3
<i>SF-1</i>	Steroidogenic Factor-1	9q33
<i>WT-1</i>	Wilms' Tumour suppressor-1	11p13
Also		
<i>MSY</i>	Male-specific region on the Y (formerly Non-Recombining Y)	All except PARs
<i>PAR</i>	Pseudo-autosomal region	
<i>pter</i>	p-terminus	

#### **4.1.1. Le gène *SRY***

L'appareil urogénital chez l'homme est sexuellement indifférent tant qu'il n'y a pas intervention du gène *SRY* (50). De ce fait, la détermination sexuelle mâle est intimement liée à la présence de ce gène sur le chromosome Y (38). Ce commutateur critique contrôleur de la voie du développement sexuel a donné les preuves de son rôle déterminant dans les modèles animaux (souris) (38, 68) :

1. Si le gène *SRY* est délété du chromosome Y, alors la souris XY se développera comme femelle, et produira même des ovocytes viables.
2. Si *SRY* est introduit comme transgène, une souris XX se développera comme un mâle, bien qu'elle ne produise pas de spermatozoïdes.

Des effets similaires quoique non identiques sont retrouvés dans les cas d'anomalies



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

chromosomiques naturelles de l'être humain.

Au fait, les individus XXY présentant un syndrome de Klinefelter sont des mâles; alors que les individus XO atteints du syndrome de Turner sont des femelles permettant ainsi de conclure que le chromosome Y est capable de conférer le caractère mâle (38, 68).

Occasionnellement, on retrouve des individus XX phénotypiquement mâles du fait de la présence du gène *SRY* suite à une recombinaison aberrante à la méiose, et à l'inverse, de rares individus XY femelles possédant un gène *SRY* muté (68).

Isolé en 1990 du bras court du chromosome Y (Y p11.3) (38, 50, 53) le gène *SRY* pour Sex Determining Region Y Chromosome ou région de détermination de sexe de Y, nécessaire à la détermination testiculaire est un gène monoexonique (38) existant en une seule copie exclusivement sur le chromosome Y (50), dans une région minimale de 35kb(38).

Il est l'équivalent de facteur TDF: Testis Differentiating Factor, responsable d'orchestrer la cascade de la détermination testiculaire conduisant au développement mâle (38, 50) en activant la voie de différenciation mâle et en réprimant celle de la différenciation femelle.

Ce gène dont le facteur de transcription reste inconnu code pour une protéine de 204 AA (50) contenant en son centre un domaine homologue au domaine de fixation à l'ADN des protéines de la famille HMG: High Mobility Group ou groupe de haute mobilité (38, 50, 68). De ce fait, cette protéine peut être considérée comme un facteur de transcription de la classe HMG (68) qui possède deux sous groupes l'un contient des protéines non histones impliquées dans l'architecture chromatinienne, l'autre comprend des facteurs de transcription, entre autres les protéines de la famille SOX définie par la protéine *SRY* constituée de protéines dont le domaine HMG présente une forte homologie avec le domaine HMG de la protéine *SRY* (38).

### **4.1.2. Les principaux gènes exprimés en amont et aval de *SRY***

Le gène *SRY* n'est pas le seul gène impliqué dans la formation de la gonade mâle car certaines femmes XY atteintes d'une inversion de sexe, ne présentent pas de mutations dans ce gène, de même il existe des hommes XX ne possédant pas de gène *SRY* (38).

Cela suggère l'existence d'autres gènes impliqués dans la formation de la gonade mâle.

#### **Les gènes exprimés en amont du gène *SRY***

Il semble que les deux gènes *WT1* et *SF1* soient impliqués dans l'organogenèse de la gonade indifférenciée car ils agissent en synergie sur la transcription des gènes(38).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

### ✓ Le gène *WT1* Wilms' Tumor Suppressor -1

Localisé sur (le bras court de l'autosome 11:11 p13 (50, 63), le gène *WT1* code pour une protéine contenant des domaines en doigts de zinc assurant sa liaison au niveau des séquences spécifiques de l'ADN (38). Il possède une expression tissulaire restreinte dans les gonades et les reins et pourrait être impliqué dans la régulation du gène *SRY*, car en agissant en amont de ce dernier il assure la différenciation et le maintien des gonades et des reins dans les stades embryonnaires (38).

Il est finalement impératif de noter que ce gène a été initialement identifié comme un oncogène impliqué dans le développement des tumeurs rénales infantiles ou Tumeurs de Wilms' qui peuvent être associées à divers degrés d'ambiguïtés sexuelles dans le cadre du syndrome Denys-Drash (DDS) ou du syndrome de Frasier qui associent à côté des malformations rénales d'autres gonadiques dont résultent soit des ambiguïtés sexuelles ou des inversions sexuelles XY complètes (38).

### ✓ Le gène *SF1*

Malgré l'absence jusqu'à ce jour de mutations *SF1* rapportées chez des patients présentant des inversions sexuelles, Steroïdo Genic Factor1 localisé sur le bras long de l'autosome 9 (9 p33) semble jouer un rôle prépondérant en amont et en aval du gène *SRY* lors de la détermination sexuelle (38, 50).

Le gène *SF1* exprimé dès le stade de crête génitale possède plusieurs particularités.

1. Son profil d'expression est restreint aux glandes surrénales, et les gonade mâles et femelles. Son absence chez les souris transgéniques (*SF1*<sup>-/-</sup>) est responsable de l'absence des trois organes suscités et la mort des souris quelques jour après leur naissance.
2. Il possède une expression dimorphique en amont du gène *SRY* c'est-à-dire et dans l'ovaire et dans le testicule, et intervient dans la différenciation sexuelle précoce.
3. Il agit également en aval du gène *SRY*, en activant directement l'expression de l'AMH par sa fixation sur son promoteur et en s'exprimant particulièrement dans deux types de cellules Leydig et Sertoli dès la détermination du sexe génétique mâle par le gène *SRY*.

### Les gènes exprimés en aval du gène *SRY*

### ✓ Le gène *SOX9*

Les inversions sexuelles XY avec un gène *SRY* intact ont conduits à conclure que ce dernier ne peut pas lui seul arbitrer la détermination sexuelle (50).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Les investigations ont conduit à la découverte d'une région située sur le chromosome 17 appelée SRA1 (38) dont l'étude ultérieure du réarrangement chromosomique a permis la mise en évidence d'un seul gène candidat appelé: *SOX9* (*SRY* related gene) dont la mutations hétérozygote est à l'origine du syndrome campolémique (38, 50) (gr, kampos, courbure, mélos membre) (21). Syndrome congénital associant un ensemble de malformations: incurvation des os des membres inférieurs: cuisses en abduction, tibia convexes en avant, pied bots varus équin, la face est aplatie, les oreilles sont bas implantées, le menton en retrait, avec de fréquentes anomalies cardiaque, bronchiques et rénales (21).la mort survient dès la naissance ou dès les premières semaines par accidents respiratoires.

A ces malformations s'associe une inversion sexuelle XY dans 75% des cas (50) suggérant ainsi que ce gène impliqué dans la formation du squelette est aussi impliqué dans la détermination sexuelle (38).

Aucune évidence de la mutation des 02 allèles *SOX9* n'a encore été détectée suggérant que ces phénotypes sont le résultat de l'haploinsuffisance de *SOX9* (38).

Ce gène *SOX9* est un membre de la famille *SOX*, mais il contient 3 exons contrairement à la majorité des gènes de cette famille qui sont monoexoniques (38).

De plus, il possède un domaine HMG de liaison à l'ADN et son produit contient une séquence similaire aux domaines d'activation de certains facteurs de transcription car riche en proline et glutamine (38).

Les mutations de ce gène observées dans le CD touchent essentiellement ce domaine (HMG), ce qui laisse supposer que *SOX9* a une fonction régulatrice directe de certains gènes cibles.

Les modèles animaux ont prouvé que ce gène est exprimé précocement au cours du développement fœtal, son expression est forte dans l'appareil urogénital mâle et femelle avant la détermination sexuelle (50) ce qui laisse supposer qu'il présente comme *Sry* un dimorphisme sexuel d'expression et qu'il participe également à une ou plusieurs fonctions précédant la détermination du sexe (38, 50).

Il est exprimé dans la crête génitale d'embryons de 09 jours qu'ils soient mâles ou femelles puis uniquement dans les embryons mâles après le 10<sup>ème</sup> jour suivant vraisemblablement la différenciation des cellules de Sertoli.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

La localisation de la protéine SOX9 dans les cellules de Sertoli diffère avec l'âge de l'embryon, car avant que *SRY* ne soit exprimé, la protéine SOX9 est cytoplasmique, mais elle devient de localisation nucléaire une fois que *SRY* soit exprimé (50). Cette observation suggère l'existence d'un mécanisme actif de régulation de la localisation et donc de la fonction de la protéine SOX9 une fois *SRY* est exprimé.

Il a été proposé que *SRY* est à l'origine de l'activation de *SOX9* qui à son tour active la transcription du gène *AMR* codant pour l'hormone antimüllérienne et également que l'effet de *SRY* sur *SOX9* est dose dépendant (38, 50). La perte d'une seule copie aboutit au CD permettent ainsi de conclure la non exclusivité du gène *SRY* dans la détermination sexuelle.

### ✓ Le gène *DAX1*

Contrairement aux gènes *SFI* et *WT1* qui agissent en synergie sur la transcription des gènes de développement sexuel masculin, le gène *DAX1* a une action antagoniste ce qui en fait un répresseur de la voie génitale mâle.

Cette notion découle de l'identification des rares femmes XY présentent une inversion sexuelle avec pour anomalie cytogénétique une duplication d'une légion de bris court du chromosome X, un locus nommé DSS. Dosage Sensitive Sex Revesal dont le gène responsable est le gène *DAX1* (38, 50).

Ce gène ne peut entraver le développement sexuel masculin que lorsqu'il est présent en double dose c'est à dire en cas de duplication ou de translocation du gène *DAX1* d'un autre chromosome X donnant ainsi deux allèles de ce gène. Ces données sont renforcées par l'apparition d'un syndrome d'hypoplasie congénitale des glandes surrénales ainsi que par la délétion du gène *DAX1* mais sans aucune inversion sexuelle(38, 50).

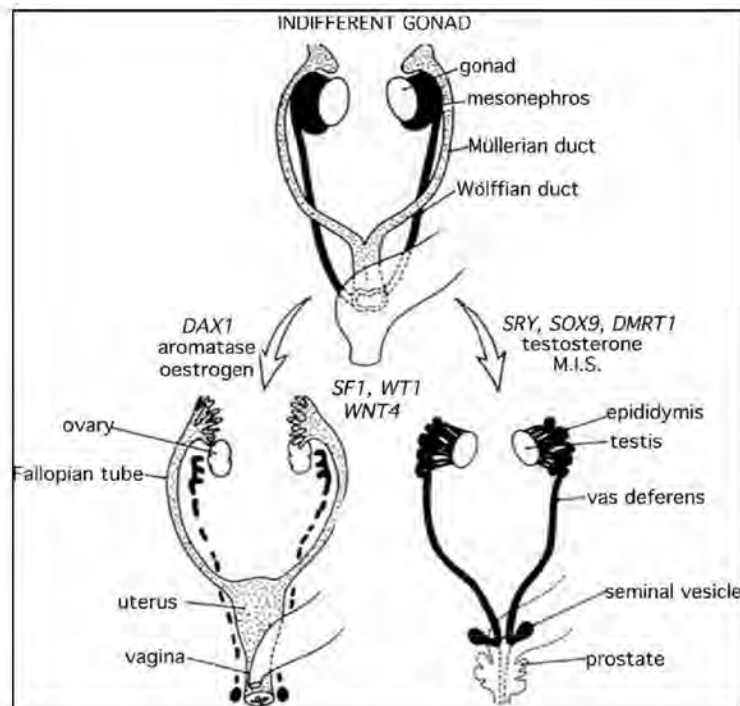
### ✓ Le gène *DMRT1*

Parmi d'autres gènes impliqués dans la cascade de détermination sexuelle, un nouveau gène situé le bras court du chromosome 9 a été découvert l'occasion de rares cas d'inversion sexuelle XY(50). Le gène *DMRT1* récemment cloné constitue un candidat attractif de par sa conservation dans les cascades de détermination sexuelle dans les espèces modèles telles que le nématode et la drosophile (38).

Ce gène a été initialement décrit dans la détermination sexuelle des insectes puis chez les oiseaux. Deux copies fonctionnelles du *DMRT1* sont requises pour assurer un développement testiculaire normal chez les mammifères (50).







**Figure.6:** Schéma récapitulatif des principaux gènes intervenant dans la régulation de la différenciation sexuelle (50).

### **5. Les principales malformations de l'appareil génital masculin**

Ces malformations peuvent toucher les différentes étapes du développement embryonnaire de l'appareil génital mâle.

#### **5.1. Les anomalies de la différenciation testiculaire**

Elles engendrent un ensemble de malformations constitutionnelles qu'on répartit schématiquement en malformations à caryotype normal et malformations à caryotype anormal.

##### **5.1.1. Les malformations à caryotype anormal**

On cite les dysgénésies gonadiques et les hermaphrodismes vrais.

##### **✓ Les dysgénésies gonadiques**

Résultent d'un vice de disjonction des chromosomes sexuels au cours de la gaméto-genèse chez l'un des parents aboutissant ainsi à un caryotype anormal chez l'enfant. (53).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

### Le syndrome de klinefelter

Dû habituellement à la non disjonction des chromosomes XX donnant ainsi un caryotype de formule 47, XXY. Il existe d'autres variantes telle que la formule 48, XXXY (63).

C'est la plus fréquente des anomalies de la différenciation sexuelle, 1 cas sur 500 nouveaux nés de sexe masculin (63).

Cette anomalie est à l'origine de l'apparition de testicules hypotrophiques, de tubes séminifères myélinisés qui ne contiennent aucune cellule de la lignée germinale, contrairement au tissu interstitiel qui est présent et d'un tractus génital de type masculin mais infantile (53).

L'expression clinique est faite d'une stérilité, gynécomastie, défaut de maturation sexuelle avec parfois baisse du taux des androgènes.

#### ✓ Les hermaphrodismes vrais

La similarité du début du développement dans les deux sexes explique la survenue possible d'anomalies de la différenciation sexuelle, qui peuvent consister en la présence chez un même sujet de caractères des deux sexes ou hermaphrodisme.

La coexistence du tissu gonadique mâle et femelle c'est-à-dire à la fois d'un testicule et d'un ovaire caractérise un hermaphrodisme vrai.

Selon le cas on aura un ovaire d'un côté et un testicule de l'autre, un ovotestis (gonade mixte) de chaque côté, ou un ovotestis d'un côté et une gonade normale de l'autre.

La nature des conduits génitaux internes et l'aspect des organes génitaux externes sont variables d'un cas à l'autre.

Tous les cas intermédiaires sont possibles entre le type masculin et le type féminin.

Dans 70% des cas (63) le caryotype est 46, XX. Un utérus est généralement présent, les organes génitaux externes présentent une ambiguïté à prédominance féminine et donc la plus part de ces sujets sont élevés en filles.

### 5.1.2. Les malformations à caryotype normal

#### ✓ Les pseudohermaphrodismes

Le sexe phénotypique est ici en contradiction avec le sexe génétique (53), ce dernier est masqué par un aspect phénotypique qui ressemble à l'autre sexe (63).

Contrairement aux hermaphrodismes vrais, chaque sujet ne possède qu'un seul type de tissu



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

gonadique, testicule si le caryotype est 46, XY et on est en droit de parler de pseudohermaphrodisme masculin dont les cellules sont habituellement à chromatine sexuelle négative (63).

Dans le pseudohermaphrodisme masculin, il est fort probable que la sécrétion d'androgènes soit insuffisante que retardée se produisant à une date où les structures sexuelles ne sont plus réceptives (63). De ce fait, les caractères sexuels internes et externes varient considérablement suivant le degré de développement de la verge et la présence de reliquats du canal de Wolf.

### ✓ **Le testicule féminisant**

C'est une anomalie caractérisée par un phénotype féminin ou organes génitaux externes d'apparition féminine contrastant avec une formule chromosomique 46, XY masculine.

Cette affection est due à une mutation fréquente (1 cas sur 200000 naissances) (63) des gènes codants des récepteurs androgéniques (53). Le manque de ces derniers, ou la non réponse des tissus aux complexes récepteur-dihydrotestostérone rend les sujets atteints insensibles aux hormones sexuels, ainsi la masculinisation des voies génitales et la différenciation en organes génitaux mâles ne peut avoir lieu (53, 63).

Ces malades n'ont ni ovaire, ni utérus, ni trompe à cause de la présence des testicules qui en sécrétant l'inhibiteur de l'appareil müllérien induisent la dégénérescence du canal paramésonephrotique et donc l'absence des trompes et de l'utérus, cependant leurs testicules sont fréquemment localisés dans le canal inguinal ou dans la grande lèvre, et ils possèdent un vagin court se terminant en cul-de-sac borgne.

L'ensemble des anomalies de ce syndrome récessif lié au sexe exposent à un risque de cancérisation élevé (63).

### ✓ **Le syndrome de Swyer**

C'est une dysgénésie gonadique à caryotype normal 46,XY résultant des mutations ponctuelles ou destructions du gène SRY donnant ainsi un phénotype féminin (63), qui demeure normal jusqu'à la puberté, âge auquel le syndrome se révèle par l'absence des règles et la non apparition des caractères sexuels secondaires.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

### **5.2. Les malformations des organes génitaux externes**

#### **5.2.1. Agénésie des canaux déférents**

Par défaut de développement des canaux de Wolf (53). Elle peut être uni ou bilatérale.

#### **5.2.2. L'hypospadias**

C'est une malformation fréquente 3 cas pour 1000 naissances résultant de la fermeture incomplète des plis urétraux ou fente uro-génitale (53, 63).

Elle entraîne l'abouchement anormal de l'urètre le plus souvent sur la face ventrale du pénis près de sa base ou près du gland. La fusion des plis urétraux peut faire totalement défaut donnant un méat urétral sous forme d'une fente sagittale occupant toute la longueur du pénis; c'est le grand hypospadias vulviforme (63).

#### **5.2.3. L'épispadias**

Beaucoup plus rare que l'anomalie précédente. Elle est probablement due à une anomalie initiale de position du tubercule génital, entraînant l'abouchement du méat urétral sur la face dorsale du pénis . Cette anomalie est habituellement associée à une extrophie vésicale (63).

#### **5.2.4. Le micropénis**

Rentre dans le cadre d'un hypogonadisme primaire ou d'une anomalie des fonctions hypothalamohypophysaire donnant un défaut de stimulation androgénique à l'origine de cette anomalie. Un pénis bifide par contre n'est qu'une traduction de la division anormale du tubercule génital (63).

### **5.3. D'autres malformations isolées de l'appareil génital**

#### **✓ Troubles de la migration testiculaire**

Normalement, les deux testicules sont en place dans les bourses vers le moment de la naissance, mais il existe de grandes variations individuelles (53, 63) car parfois cette descente n'est pas terminée à la naissance et peut se poursuivre spontanément jusqu'à l'âge de 2 ans dans 80% des cas (53, 73). Si cela ne se produit pas, une intervention chirurgicale s'impose idéalement avant l'âge de 18 mois (73).

On décrit deux pathologies secondaires à cette anomalie dans lesquelles le testicule n'est jamais histologiquement normal (53).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

### La cryptorchidie

Anomalie atteignant 3% de nouveaux nés à terme et environ 30% des enfants prématurés (kruptos : caché, orkhis : testicule (73). Situation dans laquelle un testicule ou les deux s'arrêtent en un point quelconque du trajet normal (53). Il peut rester dans la cavité pelvienne au dessus de l'anneau inguinal jusqu'à la puberté et descendre, ou encore demeurer en position pelvienne (63). Cette anomalie semble due à une insuffisance hormonale ou peut être liée à un défaut de rétraction du guber naculum testis (63). La gravité de la cryptorchidie bilatérale réside dans le risque de stérilité (73). Le testicule ectopique est incapable de produire des spermatozoïdes, car les cellules actives durant les premières phases de la spermatogenèse sont détruites par la température élevée qui règne dans la cavité pelvienne (63, 73).

### Ectopie testiculaire

Lorsque la migration testiculaire s'effectue selon un trajet anormal (53) on est en droit de parler de l'ectopie testiculaire au sens propre qui se caractérise par l'insertion de guber naculum testis en position anormale (63). Non traitée elle a les mêmes conséquences que la malformation précédente.

### ✓ Hernie inguinale congénitale

Les défauts migration testiculaire s'accompagnent souvent d'une hernie inguinale congénitale par défaut d'oblitération de canal péritonéovaginal qui doit se fermer normalement après descente du testicule (53, 63).

La persistance d'un canal ouvert est à l'origine d'une hernie inguinale congénitale par descente des anses intestinales dans un diverticule péritonéal jusqu'au scrotum (53, 63).

Son diagnostic clinique est facile devant une petite masse ferme visible, et palpable et son traitement est chirurgical car le risque est l'étranglement herniaire (53).

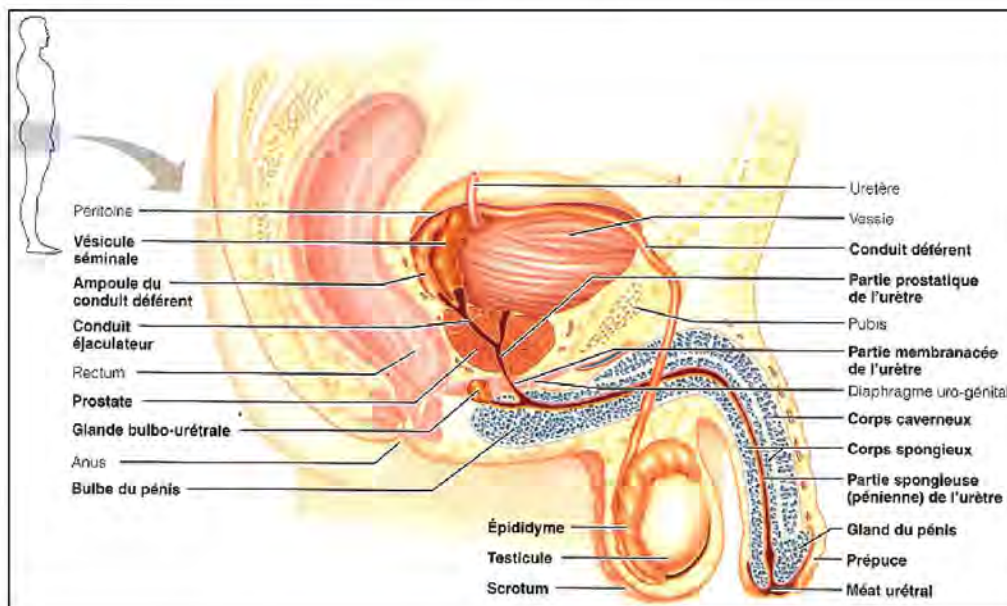
Cependant, si la fermeture se fait incomplètement, elle laisse sur son trajet des zones non oblitérées qui peuvent être plus tard le siège d'une sécrétion liquidienne donnant une hydrocèle testiculaire et/ou un kyste du cordon (63).

Au terme de cet exposé, il semble impératif de signaler l'action anti-androgénique des pesticides sur le déroulement de la différenciation sexuelle masculine. L'exposition à ces produits serait responsable d'un excès de malformations génitales chez les nouveau-nés de sexe masculin tels que l'hypospadias, le micropénis et la cryptorchidie (53).



## III. ANATOMIE ET HISTOPHYSIOLOGIE DU SYSTEME GENITAL DE L'HOMME

Les hommes sont les hommes par ce qu'ils possèdent des testicules, gonades mâles localisées dans le scrotum et productrices de spermatozoïdes. Ces derniers suivent un réseau de conduits fait de l'épididyme, le conduit déférent, le conduits éjaculateur et enfin l'urètre qui débouche sur l'extérieur à l'extrémité du pénis. A cet ensemble de fonctions s'ajoutent les glandes sexuelles annexes ; les vésicules séminales, la prostate et les glandes bulbourétrales qui déversent leurs sécrétions durant l'éjaculation dans les conduits sus décrits et plusieurs structures de soutien dont le scrotum et le pénis ( voir figure.7).



**Figure.7:** vue sagittale du système génital de l'homme (46).

### 1. Anatomie de l'appareil génital masculin

#### 1.1. Le scrotum

Sac de peau ou fascia superficiel suspendu à l'extérieur de la cavité abdomino-pelvienne au niveau de la racine du pénis. Il est fait d'une peau clairsemée de poils et plus pigmentée que le reste du corps. C'est un endroit vulnérable, et ne paraît pas constituer une bonne localisation pour des organes si importants comme les testicules, cependant grâce à sa situation et sa



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

concentration en fibres musculaires (73), il régit la température des testicules qui ne peuvent pas produire de spermatozoïdes viables à la température centrale du corps (36,2°C) (46). La localisation superficielle du scrotum à l'extérieur de la cavité pelvienne assure une température inférieure d'environ 2 à 3°C (46, 73) à la température profonde du corps ce qui assure une production normale de spermatozoïdes.

### **1.2. Les testicules**

Ils se forment près des reins, dans la partie postérieure de l'abdomen (46), puis subissent une migration de cette région lombaire (52). Ils descendent dans le pelvis puis traversent le canal inguinal vers le scrotum durant la dernière moitié du septième mois de développement fœtal, ainsi à la naissance ils sont normalement situés dans les bourses: le gauche un peu plus haut que le droit (52). A l'âge adulte, les testicules glandes ovales paires ont la grosseur de prunes et mesurent environ 4 cm de long et 2,5 cm d'épaisseur et pèsent environ 20 grammes (52). Ils sont recouverts par deux tuniques (voir figure.8).

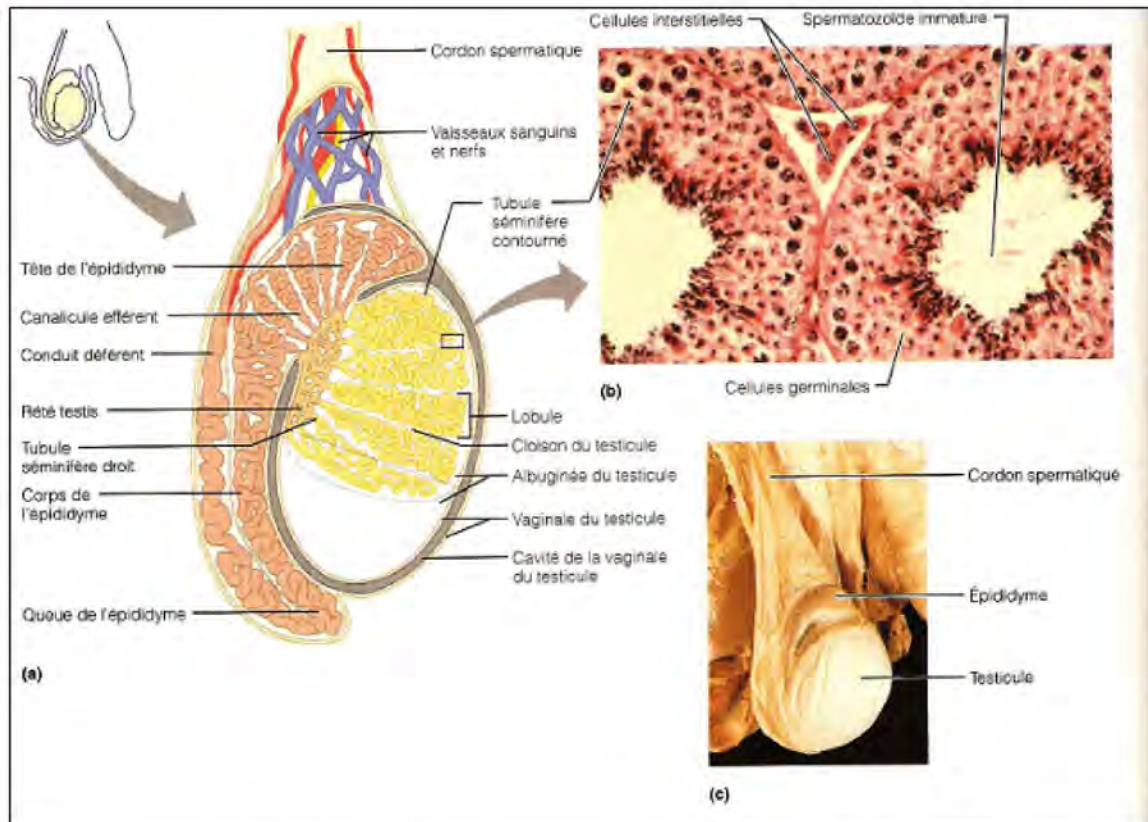
- 1) La vaginale testiculaire ou tunique vaginale, séreuse superficielle dérivée du péritoine, et composée de deux feuillets.
- 2) L'albuginée capsule blanche, fibreuse dense et inextensible de 1mm environ (29) dont les projections sont à l'origine de cloisons ou septums qui divisent le testicule en 200 à 300 (73) compartiments appelés lobules, dont chacun renferme de 1 à 30 petits conduits (46, 73) très contournés appelés tubes séminifères chacun mesure 80 cm de long et 150 à 300 microns de diamètres (29). On estime qu'il existe 1000 tubes séminifères par testicule à l'origine de la fabrication des spermatozoïdes(29).
- 3) La tunique vasculaire, située à la face profonde de l'albuginée, constituée des artères, des veines et des vaisseaux lymphatiques.

### **1.3. Le pénis**

Organe de copulation qui contient l'urètre, sert de passage pour l'éjaculation du sperme et de ce fait le dépôt des spermatozoïdes dans les voies génitales de la femme, et aussi pour l'excrétion d'urines. Il constitue avec le scrotum les organes génitaux externes de l'homme.



## LES ASPECTS CYTOGÉNÉTIQUES DES INFERTILITÉS MASCULINES



**Figure.8:** (a) Coupe sagittale partielle du testicule et de l'épididyme (46).  
(b) Coupes transversales des tubes séminifères(46).  
(c) Vue externe d'un testicule (46).

### 1.3. Les voies génitales de l'homme ou voies spermatiques

L'épididyme, les conduit déférent, le conduit éjaculateur, constituent l'ensemble des conduits de transport des spermatozoïdes depuis les testicules jusqu'à l'extérieur du corps. l'épididyme (épi = sur, didumus : testicule (73)) est une structure en forme d'une grosse virgule, recouverte de l'albuginée épидидymaire (23), d'environ 5 cm de longueur, 1 cm de largeur et une épaisseur qui décroît de la tête (5 mm) à la queue (2 mm) (29). Il est couché sur le bord postérieur et la partie adjacente de la face latérale de chaque testicule (29, 73). Sa plus grande partie qui déroulée mesurerait environ 6 m est le conduit ou canal épидидymaire ; long conduit très pelotonié (46, 73). Sa tête volumineuse et arrondie constitue le point d'union entre les ductules efferens des testicules et le conduit épидидymaire. Sa partie centrale est un





## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

sillon net (52). La petite terminaison inférieure de l'épididyme constitue sa queue qui repose avec son corps sur la face postérolatérale du testicule et qui se continue par le canal ou conduit déférent.

### **1.4. Les glandes annexes**

Représentées par les vésicules séminales, la prostate et les glandes bulbo urétrales.

### **2. Histophysiologie de l'appareil génital masculin**

Sur le plan fonctionnel, l'appareil de reproduction masculin est formé de quatre parties essentielles, chacune ayant une fonction particulière

1. Les testicules, organe double, contenus dans les bourses, doués d'une double fonction: la gamétogenèse se traduisant par la production de spermatozoïdes, et la fonction endocrine consistant en l'élaboration et la sécrétion des diverses hormones sexuelles (10, 19).
2. Le système de canaux pairs: "canaux efférents, l'épididyme, le canal déférent et le canal éjaculateur", reçoit, stock et convoie les spermatozoïdes provenant de chaque testicule.
3. Deux glandes exocrines: les vésicules séminales et la prostate, sécrètent un milieu fluide nutritif et lubrifiant appelé: le liquide séminal dans lequel les spermatozoïdes sont transportés, jusqu'à l'appareil génital féminin.

Le liquide séminal, les spermatozoïdes et les cellules bordantes desquamées du système de canaux constituent le sperme (10).

4. L'organe de copulation le pénis, une paires de petites glandes accessoires: glandes de Cooper ou bulbo-urétrales sécrètent un fluide lubrifiant de l'urètre pour le passage du sperme lors de l'éjaculation (19).

### **2.1. Les testicules**

Le testicule comme on l'a déjà décrit est entouré par la tunique vaginale qui délimite un espace autour de la glande et sécrète en petites quantités un liquide lubrifiant et protecteur du testicule en le laissant mobile à l'intérieur du scrotum (19).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Les tubes séminifères sont le lieu de fabrication des spermatozoïdes. Ils sont limités par une paroi propre: la gaine périvitulaire renfermant l'épithélium séminal constitué d'éléments de la lignée germinale et des cellules de Sertoli (19).

La gaine périvitulaire apparaît comme une lame homogène de 3 à 5µm en microscopie optique (19). La microscopie électronique révèle la présence d'une couche basale de cellules germinales reposant sur une membrane basale entourée par la lamina propria, formée de plusieurs assises de fibrocytes de forme effilée, cellules myoïdes qui synthétisent les fibres de collagène et élastique de la lamina propria dont l'activité contractile participe au déplacement des spermatozoïdes le long des tubes séminifères (10).

Tout le long de la spermatogenèse, les descendantes d'une même spermatogonie demeurent jointes les unes aux autres par des ponts cytoplasmiques et se développent de façon synchronisées (46). Certaines substances peuvent passer d'une cellule à l'autre par des ponts cytoplasmiques conférant des caractéristiques communes à l'ensemble des cellules ainsi unies (46). A côté de cela elles sont reliées par des cellules spécialisées, épithéliocytes de soutien ou cellules de Sertoli (46). Ces grosses cellules en chassées entre les cellules spermatogéniques reposent sur la membrane basale du tube séminifère et possèdent un cytoplasme qui s'étend jusqu'à la lumière du tube remplissant ainsi tous les espaces entre les cellules de la lignée germinale (10, 73) pyramidales ou allongée. Elles possèdent un noyau de 9 à 12 µm de long perpendiculaire à la paroi du tube qui contient une chromatine fine et des nucléoles polymorphes (19). Le cytoplasme renferme des vacuoles lipidiques, des inclusions fibrillaires ou cristalloïdes ou formations de Charcot-Böttcher. Le contour cytoplasmique est très irrégulier permettant le déplacement progressif des spermatozoïdes en cours de développement vers la lumière (10).

Ces cellules de Sertoli ont un rôle de soutien, de et de nutrition des cellules germinales, de stéroïdogénèse et d'élimination des cellules germinales dégénérées (19, 46). La différenciation de la membrane cytoplasmique donne des jonctions serrées (tight junctions) disposées entre les cellules de Sertoli adjacentes déterminant dans le tube séminifère deux compartiments: le compartiment basal qui contient les spermatogonies et les spermatocytes jusqu'au stade préleptolène et le compartiment central ou luminal qui contient les autres éléments de la lignée germinale (10, 19). Les jonctions serrées qui unissent les épithéliocytes de soutien forment une



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

barrière hémato-testiculaire (46, 73). Cette dernière empêche des antigènes de la membrane plasmique des spermatozoïdes en voie de différenciation de traverser la lame basale du tubule séminifère contourné pour passer dans la circulation sanguine. Ces spermatozoïdes qui ne se forment pas avant la puberté sont absents lorsque le système immunitaire apprend à reconnaître le soi et le non soi.

### **2.2. L'épididyme**

Organe androgéno et thermodépendant qui concentre le sperme, permet au spermatozoïde de condenser sa chromatine, d'acquérir sa mobilité et son pouvoir fécondant. Le transit épидидymaire des spermatozoïdes est d'environ 15 jours. La carnitine libre, l'alpha 1-4 glucosidase, la glycérophosphorylcholine sont les marqueurs spécifiques des fonctions épидидymaires (66).

### **2.3. Prostate et vésicules séminales**

Dérivée du sinus urogénital, la prostate est responsable d'une sécrétion acide, riche en zinc, magnésium, acide critique et phosphates acides. Les sécrétions des vésicules séminales sont basiques, riches en fructose et prostatglandines. Ces deux sécrétions possèdent des propriétés antibactériennes et antioxydantes (66).

### **2.4. Le sperme**

Le sperme ou liquide séminal est un liquide blanchâtre, ou blanc grisâtre, opaque +/- visqueux légèrement collant d'aspect floconneux et d'odeur caractéristique (19, 46).

Il est composé du mélange lors de l'éjaculation de différentes sécrétions du testicule, du tractus génital et des glandes annexes. Il comprend une phase cellulaire ou spermatozoïdes et une phase liquidienne ou plasma séminal (67).

### **2.5. La spermatogenèse**

La spermatogenèse est le processus de différenciation cellulaire, qui à partir de cellules germinales souches donne naissance aux spermatozoïdes.

Elle peut être divisée en trois phases distinctes (8, 30) durant lesquelles l'apoptose joue un rôle clef (39).

Au cours de la première phase, les spermatogonies se multiplient par des mitoses somatiques normales. Ces divisions permettent le renouvellement des spermatogonies mais aussi la différenciation de ces cellules en spermatocytes I.

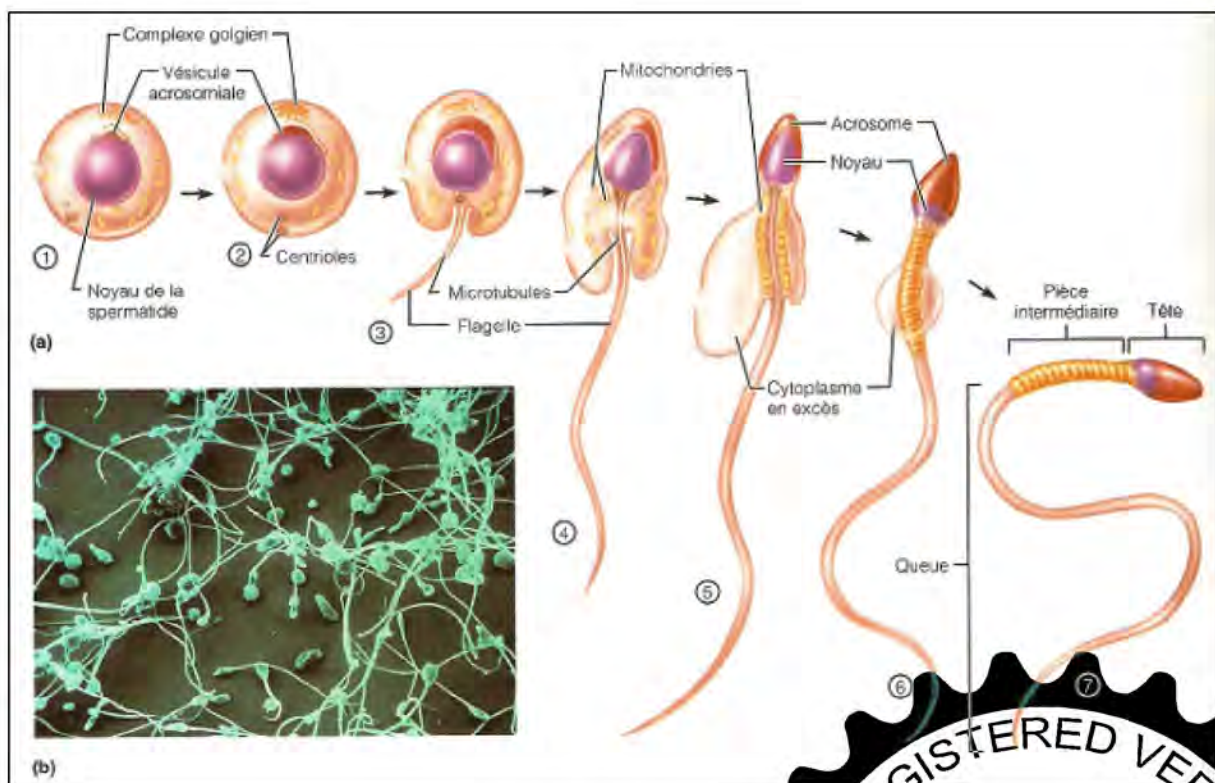


## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

La deuxième phase, qui correspond à la méiose, va permettre la transformation des spermatocytes I (cellules diploïdes) en spermatides (cellules haploïdes). Elle se divise en deux étapes : une mitose réductionnelle qui correspond à une réduction du matériel génétique de moitié et donnant les spermatocytes II suivie d'une mitose équationnelle.

La méiose présente de nombreuses anomalies. C'est ainsi que 25% des cellules germinales dégénèrent entre le stade spermatocyte I le stade spermatide. Cette dégénérescence augmenterait avec l'âge (30).

Dans la dernière phase qui constitue la spermiogénèse (voir figure.10), le spermatide subit une série de transformations morphologiques profondes pour finalement donner naissance au spermatozoïde.



**Figure.9:** (a) La spermiogénèse (46).  
(b) Spermatozoïdes matures au microscope électronique (600x) (46).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

La durée complète de la spermatogénèse est de 74 jours (31). Au terme de laquelle le gamète possède toutes ses structures morphologiques indispensables à la fécondation. Toutefois, le spermatozoïde testiculaire subit, aussi bien dans les voies génitales masculines que dans les voies génitales féminines, de nombreuses modifications physiologiques et biochimiques.

### 2.6. Régulation hormonale de la spermatogénèse

La régulation hormonale de la spermatogénèse (voir figure.10) fait intervenir des interactions entre l'hypothalamus, l'adénohypophyse et les testicules(46).

L'hypothalamus sécrète la gonadolibérine Gn-RH (Gonadotropin – Releasing Hormone) qui régit la libération par l'adénohypophyse de l'hormone folliculostimulante FSH et l'hormone luteinisante LH dans le sang.

La FSH stimule indirectement en déclenchant la sécrétion de l'ABP (Androgen Binding Protein). La LH se lie aux cellules interstitielles et les pousse à sécréter la testostérone(73).

Cette dernière inhibe la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus et agit directement sur l'adénohypophyse pour inhiber la libération de FSH et de LH.

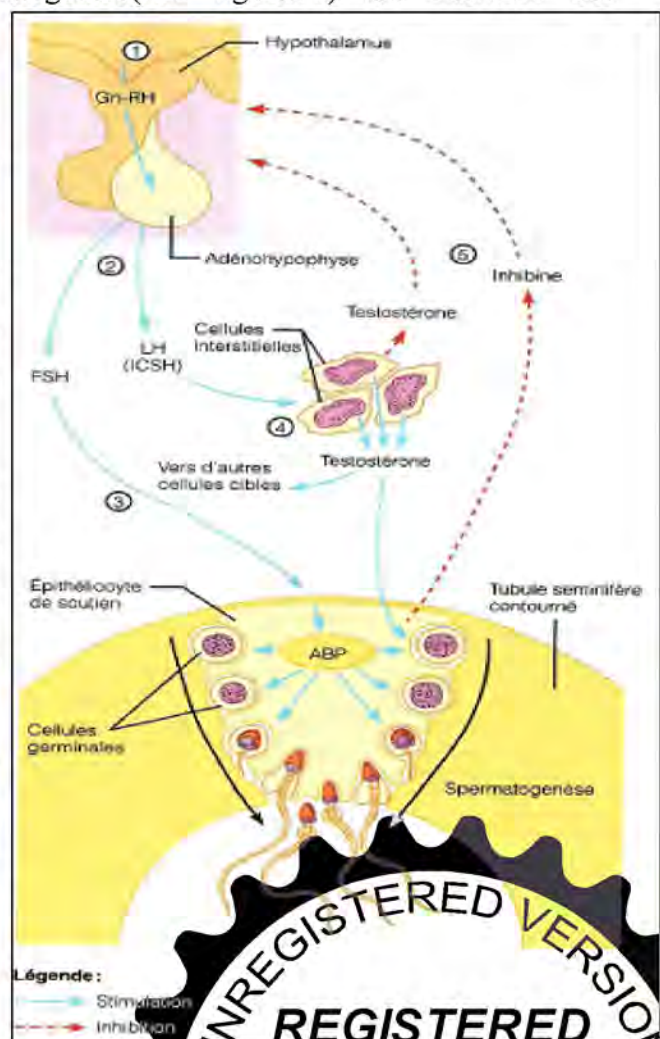


Figure.10: Régulation hormonale de la spermatogénèse (46).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

### IV. DIAGNOSTIC DES INFERTILITES MASCULINES

Le diagnostic de l'infertilité, outre qu'il donne l'avantage psychologique pour les patients de connaître les raisons de leur infertilité, évite l'errance médicale que beaucoup d'entre eux connaissent en allant d'un praticien à un autre et diminue la prescription d'exams complémentaires inutiles.

L'abord d'un couple infertile passe avant tout par un interrogatoire minutieux, suivi d'un examen clinique centré surtout sur l'appareil génital puis arrive à la demande des exams complémentaires.

Le premier examen à demander chez un homme infertile est une analyse de la qualité spermatique réalisée par le spermogramme-spermocytogramme (54, 55).

Une spermoculture est également systématiquement demandée à la recherche d'une infection latente (55). Ce bilan spermatique est complété par des tests dynamiques avant la mise en route d'une éventuelle assistance médicale à la procréation.

En pratique l'enquête étiologique nécessite parfois de compléter le bilan paraclinique par une étude de la qualité nucléaire des spermatozoïdes, une biochimie du sperme en cas de suspicion d'obstacle sur les voies génitales et systématiquement devant une oligozoospermie sévère ou une azoospermie; le bilan hormonal n'est justifié qu'en cas d'oligozoospermie inférieure à 10 millions de spermatozoïdes /ml ou d'azoospermie, puis viennent les exams radiologiques et l'exploration génétique (55).

L'exploration génétique des infertilité masculines n'est jamais de première intention, elles est clinique à la recherche de signes connus relatifs à certaines aberrations chromosomiques , suivie par l'analyse des dermatogreffes, puis l'analyse cytologique des cellules de la muqueuse endobuccale à la recherche du corpuscule de Barr dont la présence dans plus de 5% des cellules signe l'existence de deux chromosomes X(41) et se termine par la réalisation du caryotype standard à la recherche des anomalies chromosomiques de nombre et l'analyse moléculaire à la recherche surtout des microdélétions du chromosome Y.

Un diagnostic correct de l'infertilité masculine permet non seulement le choix d'une thérapeutique ou d'une alternative appropriée: insémination intra-utérine, fécondation in vitro avec ou sans injection intra cytoplasmique du spermatozoïde, pertinence d'une biopsie



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

testiculaire, don de sperme, recours à l'adoption... etc. mais également de mesurer le risque éventuel d'infertilité pour la descendance (55).

### **V. CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DES INFERTILITES MASCULINES**

La détermination de l'étiologie de l'infertilité masculine par les éléments cliniques et biologiques suivant une chronologie rationnelle revêt un triple intérêt diagnostique, thérapeutique et pronostique (55).

Cette infertilité peut être secondaire à une cause déterminée à rechercher ou bien d'emblée primaire, le plus souvent par atteinte testiculaire congénitale (54).

Si le pourcentage des infertilités inexplicées s'est beaucoup amenuisé ces dernières années (54), l'origine génétique de bien d'entre elles se trouve de plus en plus étayée par les explorations génétiques biomoléculaire modernes.

#### **5.1. Les infertilités d'origine mécanique**

Elles englobent les dysfonctions érectiles et éjaculatoires qui ne sont pas de vraies causes d'infertilité mais des conditions entraînant une incapacité à procréer du fait des difficultés voire l'impossibilité des rapports sexuels (55).

##### **5.1.1. L'impuissance**

C'est l'impossibilité d'obtenir une érection. Elle est souvent d'origine psychologique, cependant plusieurs facteurs favorisants sont également reconnues : diabète, l'hypertension, antécédents de chirurgie pelvienne, tabagisme important, forte consommation d'alcool, d'antidépresseurs et d'antihypertenseurs, ce qui impose un interrogatoire minutieux du couple (41, 55).

L'impuissance se traduit par l'espacement voire l'absence des rapports sexuels causant l'infertilité d'où l'intérêt du traitement des causes sous-jacentes (41).

##### **5.1.2. Les anéjaculations**

Elles sont cause d'azoospermie, qu'elles soient anorgasmiques d'origine neurologique chez les paraplégiques ou plus souvent de nature psychogène ou orgasmiques par éjaculation rétrograde (41). Cette dernière est un diagnostic à évoquer devant un petit volume d'éjaculat lors du spermogramme (55) et la présence de spermatozoïdes dans les urines (41) chez des patient présentant des antécédents de chirurgie du petit bassin prostatique notamment.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Elle s'observe également au cours de la neuropathie diabétique, après résection endoscopique du col vésical, après sympathectomie lombaire pour hypertension ou chez les sujets traités par des  $\alpha$ -bloquants pour adénome de la prostate (41).

Il importe de faire confirmer au patient une sensation orgasmique lors du prélèvement (55). Par la suite les spermatozoïdes vivants sont recherchés dans les urines après alcalinisation et seront récupérés suite à une centrifugation des urines (55).

En l'absence de spermatozoïdes dans les urines, l'azoospermie n'est liée à l'éjaculation rétrograde qu'en cas de positivité du dosage du fructose dans les urines (55).

Si les dérivés de l'éphédrine : 50 mg/j prescrits 5h à 1h avant le rapport sexuels sont suivis d'échec (55) une insémination avec conjoint : IAC après recueil et cryoconservation des spermatozoïdes vivant dans les urines préalablement alcalinisées (54, 55) est proposée.

### **5.1.3. L'hypospadias**

C'est une anomalie de la fermeture de la gouttière urogénitale à la face inférieure du pénis (53, 63, 55), à l'origine d'un trouble balistique type éjaculation déviée (41).

Cette affection facilement reconnue est la plus fréquente des atteintes du pénis : à 8/1000 naissances de sexe masculin (55). Elle est d'origine multifactorielle: génétique, hormonale et environnementale (55), et s'associe souvent à d'autres malformations : courbure de verge, sténose du méat, déviation du raphé médian, hypoplasie des corps caverneux réalisant un micropénis.

Elle nécessite outre un traitement hormonal, une correction chirurgicale de l'urètre. Malgré sa fréquence cette anomalie offre la possibilité d'une insémination avec sperme du conjoint(54).

### **5.2. Les infertilités de nature obstructive**

Il s'agit d'obstructions des voies spermatisques ou de l'appareil excréteur épididyme, déférents, vésicules séminales et prostate à l'origine d'une azoospermie dont la cause est post-testiculaire (3, 41) car les testicules et le bilan surtout hormonal, notamment les taux plasmatiques de FSH chez les sujets atteints sont normaux et de ce fait la production des spermatozoïdes est normale ou subnormale (55).





## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

A l'origine de 30 à 40% des azoospermies (55). Ces obstructions peuvent être congénitales ou acquises (41), au fait, souvent secondaires à une cause infectieuse ou à moindre degré malformative (55).

La suspicion d'une atteinte obstructive est évoquée devant une azoospermie dont l'origine anéjaculatoire (éjaculation rétrograde) a été éliminée suite à l'absence de spermatozoïdes lors de l'examen des urines (centrifugées) de la première miction qui suit le prélèvement de sperme (55).

L'étude biochimique du sperme permet d'orienter le diagnostic topographique ou le niveau anatomique où doit se situer l'obstacle (55, 60).

L'abaissement de la L-Carnitine et de l'alphaglucosidase conduit à envisager une obstruction épидидymaire. En cas d'atteinte excrétoire diffuse (proximale et distale), on observe non seulement un abaissement des marqueurs épидидymaires mais aussi du fructose d'origine vésiculaire; beaucoup plus rarement, le citrate d'origine prostatique peut être abaissé ou, paradoxalement élevé (60).

### *Azoospermie obstructive acquise d'origine infectieuse*

Les infections sont la première cause d'azoospermie excrétoire par obstruction de l'appareil excréteur (épидидyme, déférent, vésicule, séminale, et prostate) de façon séquellaire surtout suite à une orchépидидymite asymptomatique à chlamydiae (3).

Ces infections peuvent être spermatiques ou toucher les voies génitales (54).

Les infections spermatiques évolutives sont source d'infertilité chez 5 à 10 % des patients (3, 54) et doivent être systématiquement traitées.

Une infection spermatique est suspectée devant une leucospermie, présence de polynucléaire :  $5 \times 10^5/\text{ml}$  (54) et confirmée par un taux de germes d'au moins  $10^3$  soit  $10^3$  à  $10^4$  par ml (3, 54) à la spermoculture.

Cette infection doit faire rechercher une cause urinaire favorisante (malformation, pathologie acquise, sondage urinaire) qui très souvent n'est pas retrouvée (41, 54).

De nombreux germes peuvent être en cause Gram +, Gram - et mycoplasme (Gram -) (41).

Les infections nécessitent un traitement de la cause si elle existe, sinon un traitement par antibiothérapie adaptée avec un qui contrôle biologique doit être proposé.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Le traitement simultané de la conjointe est parfois nécessaire dans certaines infections à Gram- (54).

### *Azoospermie obstructive congénitale malformative*

Regroupe l'ensemble des causes génitales mises en évidence à la vésiculodéférentographie et également à l'exploration chirurgicale (41). Il peut s'agir d'une oblitération du rete testis, d'une sclérose ou une agénésie épидидymaire, d'une agénésie des vésicules séminales ou des canaux déférents.

L'agénésie bilatérale des canaux déférents (ABCD) ou Congenital Bilateral Absence of the Vas Déférents (CBAVD) est une malformation congénitale de transmission autosomique récessive retrouvée environ chez un homme sur 1000 (49).

Elle représente 6 à 8% des cas d'azoospermie excrétoire et 2% des infertilités masculines (49, 55).

Le diagnostic de cette affection est clinique, échographique et biologique par constatation d'azoospermie associée à un effondrement des marqueurs biochimiques séminaux d'origine épидидymaire et vésiculaire (55).

L'ABCD est aussi fréquente chez 90 à 98% des hommes atteints de mucoviscidose, constatation faisant supposer que les patients infertiles atteints d'ABCD pouvaient être porteurs d'une mutation à l'état hétérozygote du gène CFTR présentant alors une forme fruste ou génitale pure de la maladie (55).

Etabli dès 1971 (49), l'hypothèse de relation entre mucoviscidose et ABCD a été renforcée par l'observation de la malformation génitale sus-décrite survenant suite à une atrésie secondaire des canaux déférents qui se ferment puis involuent chez les fœtus atteints de mucoviscidose probablement par défaut de perméabilité de leur lumière(55).

Il importe cependant de distinguer ce type de malformations des ABCD associées à des anomalies rénales (agénésie rénale unilatérale, rein pelvien... etc.) qui ne présentent aucun rapport avec la mucoviscidose (55).

Ces malformations cliniques ABCD sont causées par des mutations du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) contenant 27 exons, localisé en 7 q 31 et codant pour une protéine de 1480 AA qui règle le passage des ions de chlorure à travers les membranes des cellules épithéliales (49).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Finalement , il convient de souligner que la mutation la plus fréquemment observée en cas de mucoviscidose est la délétion  $\Delta F508$  (49, 55), mutation fréquente dans la population caucasienne: une personne sur 25 porte la mutation en France (55) qui est à l'origine de 60% des cas de mucoviscidose malgré que plus de 900 autres mutations et de nombreux polymorphismes du gène CFTR ont été également décrit (49) et de ce fait il importe d'évaluer le risque de transmission non seulement de la maladie mais également de l'infertilité aux enfants nés de parents porteurs hétérozygotes de la pathologie dans ces populations.

### **5.3. Les infertilités d'origine non obstructive ou infertilités sécrétoires**

Elles se manifestent par une oligozoospermie plus ou moins sévère ou une azoospermie dues à une atteinte de la spermatogenèse avec un bilan hormonal perturbé mais une biochimie séminale normale.

Elles regroupent les infertilités d'origine non obstructive non idiopathique et les infertilités d'origine non obstructive idiopathique.

#### **5.3.1. Les infertilités d'origine non obstructive non idiopathique**

##### **Antécédents de pathologie testiculaire: causes testiculaires acquises**

Les antécédents de pathologie testiculaire sont à l'origine de séquelles donnant une insuffisance tubulaire isolée responsable des hypofonctionnements testiculaires partiels (54,55). Le spermogramme retrouve une azoospermie ou une oligozoospermie sévère (moins de 5 millions de spermatozoïdes par ml), le bilan hormonal retrouve une testostérone par définition normale, une FSH élevée attestant le caractère sécrétoire de l'azoospermie ou de l'oligozoospermie. La LH et la prolactine sont par contre normales.

L'étiologie de l'atteinte isolée des tubes séminifères sera parfois fournie par l'étude histologique d'une biopsie testiculaire ou par l'étude du caryotype.

##### **✓ Les tumeurs testiculaires**

Il s'agit du cancer le plus fréquent chez les hommes jeunes (20 à 30 ans) (55, 57). Son incidence est de 6.5 pour 100.000 homme (57), et son étiologie la plus fréquente est l'absence de descente testiculaire ou cryptorchidie qui est un facteur d'infertilité en soi (55).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Une activité hormonale de la tumeur est possible altérant ainsi la spermatogénèse:  $\beta$ hCG sécrétés par les carcinomes chorioniques, formation d'androgènes donnant une pseudopuberté en cas de tumeur des cellules de Leydig (3 %) qui peuvent se présenter sous forme d'une stérilité avec azoospermie et gynécomastie (57).

L'élévation de LH, de la  $5\alpha$ foetoprotéine et la présence d'anticorps antispermatozoïdes sont souvent décrits(55).

Les séquelles du traitement sont inévitables car le potentiel stérilisant de la radiothérapie pelvienne et de la chimiothérapie postorchidectomie est nocif notamment avec l'utilisation d'agents alkylants (55) rendant ainsi la cryoconservation des gamètes avant toute thérapeutique impérative pour ces patients (41).Des protocoles de protection préventive de la spermatogénèse en préchimiothérapie sont actuellement en cours d'étude (54).

### ✓ La torsion testiculaire

Classiquement observée en période prépubertaire mais peut survenir en périnatale et chez l'adulte (23).

C'est l'urgence urologique type qui est en réalité une torsion du pédicule spermatique liée à une anomalie congénitale de fixation du pôle inférieur du testicule à la face profonde du scrotum permettant une rotation possible autour de l'axe du cordon spermatique (55).

Sa fréquence est estimée à 1 pour 4000 hommes de moins de 25 ans dont 20% surviennent chez l'homme de moins de 20 ans (23).

Le diagnostic positif est clinique devant une douleur aiguë du scrotum et différentiel essentiellement avec l'orchépididymite. La détorsion est le geste chirurgical sauveur qui doit être réalisé dans les six heures qui suivent le début de la douleur pour éviter la nécrose testiculaire (23).

### ✓ Les séquelles infectieuses

#### • L'orchépididymite bactérienne

Exceptionnellement à l'origine de stérilité car ses séquelles gonadiques sont minimes (58). L'atteinte infectieuse se fait par voie rétrograde urétrite puis le canal déférent pour atteindre l'épididyme par des uropathogènes (E.coli ++) ou germes sexuellement transmissibles (chlamydiae, gonocoque, mycoplasme) (23).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

- **L'orchite ourlienne**

Due à un virus de la famille des paramyxoviridae (dictionnaire). Survenant après la puberté, l'orchite ourlienne est génératrice de graves lésions testiculaires irréversibles (41, 54,55).

Le tropisme glandulaire du virus qui atteint habituellement les glandes salivaires et moins fréquemment le pancréas, la thyroïde et les testicules (dictionnaire) peut se localiser uniquement sur les testicules donnant une orchite isolée ou uniquement au niveau de l'épididyme sans atteinte des testicules donnant de ce fait une altération de la qualité spermatique mais pas d'azoospermie (55)

- **La cryptorchidie**

C'est une anomalie de migration testiculaire fréquemment retrouvée chez les hommes infertiles. L'origine génétique est fortement suspectée, car la descente testiculaire est sous la dépendance d'un certain nombre de gènes.

L'incidence du cancer testiculaire est élevée chez les patients atteints ainsi que les altérations de la spermatogenèse qui peuvent varier de l'atteinte modérée à l'azoospermie avec le syndrome de Sertoli Cell Only (44).

### **Cause vasculaire: La varicocèle**

Décrite la première fois en 1541 par Ambroise Pare qui a établi la relation entre les symptômes observés et le reflux au niveau de la veine spermatique (34).

C'est la dilatation variqueuse des veines du plexus pampiniforme, présente chez 15% de la population masculine (78), ayant un effet délétère sur la croissance du testicule et la spermatogenèse, et de ce fait elle est considérée comme cause réversible d'infertilité (78).

La varicocèle donne des anomalies au spermogramme qui peuvent aller de l'oligoasthénozoospermie, la tératoospermie, l'oligotératoospermie, à l'azoospermie (44, 55). Le mécanisme intime des altérations de la spermatogenèse n'est pas encore clairement établi(34).

MacLeod a mis en évidence un profil tératoospermique particulier dans le cas de varicocèle(18) car l'existence clinique d'une varicocèle chez les hommes infertiles est associée à des anomalies morphologiques révélées par le spermocytogramme (18) faites d'une élévation



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

de tératospermie supérieure à 50%, une augmentation du pourcentage des têtes allongées ou amincies supérieure à 20% et de microcéphalie, augmentation du pourcentage des anomalies de la pièce intermédiaire faite surtout de restes cytoplasmiques assez souvent associés avec les anomalies de la tête(34).

Le traitement chirurgical de la varicocèle ou une scléroembolisation permet d'améliorer l'oligozoospermie mais doit être précoce afin de préserver les chances de fertilité (34, 78).

### Causes Immunologiques

La stérilité d'origine immunitaire se caractérise par la présence d'anticorps antispermatozoïdes liée à l'effraction de la barrière hémotesticulaire (28, 55).

Ces anticorps ne sont pas générateurs en eux mêmes des troubles de la fécondité mais peuvent y participer en association avec d'autres facteurs (28). Ils sont rencontrés chez moins de 1% des couples normalement fertiles, par contre, on les retrouve chez 3 à 15% des hommes inféconds, chez 30% des sujets ayant eu une infection ou en intervention (cure varicocèle), chez 40% des couples présentant un test post-coïtal anormal, dans 50% des éjaculats comportant des agglutinats spontanés vrais et chez 60% des sujets vasectomisés (28).

### Causes endocriniennes

Les troubles endocriniens ou hormonaux ne représentent qu'une faible partie, de l'ordre de 2% à 5% des cas d'infertilité masculine (55).

#### L'hypogonadisme hypergonadotrope

Il est défini par une élévation des gonadotrophines chez un patient hypogonade. Chez le garçon, il s'agit soit d'une agénésie des gonades (constatée à l'examen clinique), soit de la conséquence d'une atteinte des gonades (radiothérapie ou chimiothérapie) (3, 55).

#### L'hypogonadisme hypogonadotrope

Il s'agit souvent d'un diagnostic posé lors bilan pour retard pubertaire. Les hypogonadismes hypogonadotropes se caractérisent par un taux plasmatique faible de testostérone associé à des taux faibles de gonadotrophines LH et FSH (44).

Plusieurs causes génétiques ont été décrites et son répertoriées dans le tableau 2. (66)(voir Annexe)



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

### **L'hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique congénital**

Il est caractérisé par une maturation incomplète sexuelle à l'âge de 18 ans, avec micropénis et/ou cryptorchidie, des taux abaissés de gonadotrophines circulantes et de testostérone, sans autre anomalie de l'axe hypothalamohypophysaire (47).

Il s'agit d'un défaut sécrétion et/ou d'action du GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) hypothalamique. Il peut s'accompagner d'une anosmie ou d'une hyposmie liée à une hypoplasie des bulbes olfactifs caractéristique du syndrome de Kallmann. Les traitements par GnRH pulsatile ou par gonadotrophines restaurent souvent une puberté normale et une fertilité, tandis que le traitement par androgènes induit une virilisation (47, 55). Dans certains cas, il est possible d'obtenir une réversion spontanée de l'hypogonadisme, ce qui évite une prise prolongée de ces traitements (55).

### **L'hypogonadisme hypogonadotrope idiopathique acquis**

C'est une situation clinique devant laquelle il faut d'emblée évoquer une origine tumorale hypothalamohypophysaire (la cause la plus fréquente étant l'adénome à prolactine) ou un processus infiltratif hypothalamohypophysaire, ce qui justifie la réalisation systématique d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) de la région. Il peut également avoir une origine médicamenteuse (neuroleptiques, antidopaminergiques, oestrogènes à fortes doses), hématologique (leucémie), métabolique (hémochromatose), infectieuse, liée à une hydrocéphalie ou encore inflammatoire, liée à une maladie systémique (sarcoïdose, histiocytose) (55).

### **5.3.2. Les infertilités d'origine non obstructive idiopathique**

10 à 15% voire plus des infertilités masculines sont d'origine génétique s'exprimant sous forme d'aberrations chromosomiques ou de mutations géniques (26).

Quand l'origine génétique de l'infertilité est suspectée on parle alors d'infertilité idiopathique (62).

Les désordres génétiques peuvent correspondre à des anomalies de formation des gonades, du tractus urogénital ou de l'axe hypothalamohypophysaire c'est à dire de la régulation hormonale (49), avoir un effet direct sur la production et la maturation des cellules germinales ou conduire à l'obtention de spermatozoïdes non fonctionnels.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Ces désordres peuvent être soit de nature chromosomique autosomiques ou gonosomiques à effet pléiotropique ou limité à la lignée germinale et se présenter sous forme d'anomalies caryotypiques ou évoquer une mosaïque germinale, soit génique et concerner de nombreux gènes situés sur différents chromosomes notamment le chromosome Y (49).

La spermatogenèse est au centre des études concernant l'infertilité masculine. Un grand nombre de gènes est impliqué dans sa régulation complexe (55, 70). Son caractère séquentiel fait que toute anomalie d'un gène interrompant le processus de division et de maturation des cellules germinales aboutit potentiellement à un phénotype d'infertilité par diminution drastique ou arrêt de la production des spermatozoïdes (55, 70).

Un grand nombre de mutations peuvent affecter son déroulement normal chez les hommes infertiles. Cependant, il est impossible d'incriminer la mutation de tel ou tel gène car tous les gènes qui contrôlent cette mécanique complexe ne sont pas encore identifiés, et un grand nombre d'entre ces mutations aurait d'autres expression phénotypique ce qui rend l'étude de ces gènes difficile (33).

Un certain nombre d'hypogonadismes hypogonadotropes peuvent être expliquées par description de mutations touchant les gènes impliqués dans le contrôle hypothalamohypophysaire de la spermatogenèse (33).

Par ailleurs, Beaucoup d'hypothèses tentent d'expliquer la défaillance de la spermatogenèse chez les hommes infertiles porteurs d'anomalies chromosomiques.

Il est communément admis que ces remaniements chromosomique observés pourraient(49)

- Soit supprimer un ou plusieurs gènes intervenant dans la spermatogenèse.
- Soit empêcher le bon appariement des chromosomes et déclencher un arrêt de la méiose.

Chacun de ces mécanisme pouvant agir seul ou en synergie avec les autres (33).

De ce qui a précédé découle le rôle prépondérant de la méiose en particulier le stade pachytène de sa première phase au cours de la spermatogenèse car c'est au cours de ce stade que les autosomes s'apparient constituant ainsi 22 bivalents autosomiques transcriptionnellement actifs favorisant les échanges entre les chromosomes maternels et paternels (homosynapsis). Contrairement aux chromosomes sexuels qui ne s'apparient que sur une courte région pseudo-autosomale de l'X et de l'Y, et qui se condensent sous forme inactive





## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

constituant ainsi la vésicule sexuelle (33, 58).

### *Les différentes anomalies cytogénétiques retrouvées*

#### ✓ **Anomalies gonosomiques**

##### 1. Syndrome de Klinefelter

Le syndrome de Klinefelter touche environ 1 homme sur 500, c'est l'anomalie la plus fréquente car elle constitue plus de 60% des anomalies de nombre touchant les gonosomes(49).

Sa prévalence est de 10% parmi les patients azoospermiques et de 5% chez ceux qui présentent une oligozoospermie sévère (40, 55).

Le caryotype met en évidence une formule à 47, XXY parfois une mosaïque (généralement 46, XY/47, XXY).L'anomalie chromosomique aurait le plus souvent pour origine une non disjonction (maternelle dans deux tiers des cas), ou une erreur mitotique postzygotique dans 3% des cas (49).

Les changements pathologiques caractéristiques au niveau testiculaire apparaissent à la puberté: il s'agit d'un processus de fibrose et de hyalinisation des tubules séminifères. Les sujets présentent une azoospermie et plus rarement une oligozoospermies souvent sévère.

Ce défaut de spermatogenèse est associé à une hypotrophie testiculaire et une augmentation des taux plasmatiques de gonadotrophines représentant ainsi la forme la plus fréquente d'hypogonadisme hypergonadotrope masculin (40, 55).

La conservation de foyers de spermatogenèse chez des patients présentant un caryotype 47,XXY homogène pourraient être le fait d'une mosaïque germinale ou plus vraisemblablement refléter la possibilité pour les spermatogonies XXY de mener à terme leur méiose avec un possible phénomène de régulation en cours de méiose (25, 49).

Les risques théoriques pour la descendance de ces patients seraient de 50% 47,XXY ou 47,XXX, et 50% 46,XY ou 46,XX. Cependant, les risques réels d'anomalies gonosomiques pour la descendance sont inférieurs aux risques théoriques (49).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

### 2. Syndrome 47, XYY

Deuxieme cause fréquente d'anomalies gonosomiques (55). Il touche un à quatre hommes sur 1000. La fertilité peut être normale, mais des lésions histologiques de la gonade ont été décrites, pouvant entraîner une altération de la spermatogenèse (49).

### 3. Syndrome des hommes 46,XX

Le syndrome des hommes 46,XX est rare et concerne environ un homme sur 20000 et environ 0.9% des patients azoospermiques (49, 55).

La présentation clinique varie depuis une complète masculinisation, à des hommes avec ambiguïté génitale. Dans la grande majorité des cas (90%), il s'agit d'une recombinaison méiotique entre les chromosomes X et Y paternels avec passage du *gène sex determining region Y chromosome (SRY)* sur le chromosome X. Néanmoins, dans de rares cas les patients n'ont pas le gène SRY, ce qui sous-entend l'implication d'autres gènes (notamment autosomiques) dans la différenciation sexuelle (49).

### 4. Translocations Y-autosomes ou X-Y

Les translocations Y-autosomes ou X-Y sont des translocations équilibrées entre le chromosome Y et un autosome ou le chromosome X. Elles constituent un groupe hétérogène et sont observées chez des hommes fertiles ou stériles.

La fréquence des translocations Y-autosome est d'environ 1/2000 (55). Plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent être mis en jeu. En effet, si la cassure se produit dans la partie distale du bras long du chromosome Y dans la région hétérochromatinienne (Yq12), les hommes restent fertiles et si elle se produit dans l'euchromatine (perte ou altération des gènes de spermatogenèse), les hommes deviendraient alors infertiles surtout si le point de cassure touche la région AZF(Yq11) (49, 55).

Il existe néanmoins des cas où cette règle n'est pas respectée. Une translocation du chromosome Y avec le chromosome 6 a par exemple été décrite, qui s'accompagne d'une infertilité sévère sans que les gènes le plus souvent impliqués dans la fertilité masculine, ne soient délétés (49). Le mécanisme de l'infertilité ne serait ici pas lié à l'altération de gènes clés de la spermatogenèse, mais à des anomalies de la méiose, secondaires à la translocation.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

### ✓ Anomalies de structure chromosomique

#### 1. Translocations robertsonniennes

Les translocations robertsonniennes sont une fusion de deux chromosomes acrocentriques. Celles-ci sont souvent responsables de fausses couches spontanées (FCS) par anomalies des premières divisions de l'embryon, même si par ailleurs elles correspondent aux anomalies les plus fréquentes, présentes chez une naissance sur 1 000 (49).

Les anomalies de la spermatogenèse sont habituelles mais non constantes, la variabilité phénotypique pouvant s'observer au sein d'une même famille en fonction de la cassure qui se produit intéressant ainsi l'un des gènes de la spermatogenèse.

La prévalence de ces translocations, plus élevée dans les populations d'hommes infertiles en particulier chez les patients oligozoospermiques (1,8% des cas contre 0,1% chez les patients azoospermiques et 0,05% dans la population générale) (49, 55).

#### 2. Autres anomalies chromosomiques structurales

Elles sont responsables d'azoospermies, d'oligozoospermies mais aussi de fausse-couche spontanées (FCS) ultraprécoces.

Elles peuvent toucher tous les chromosomes de façon plus ou moins exceptionnelle, mais il s'agit le plus fréquemment des chromosomes 9, 15 et 22.

Il peut s'agir de translocations réciproques (échange de segments entre des chromosomes non homologues), d'inversion péricentrique ou paracentrique, de marqueurs chromosomiques).

Les anomalies de structure du chromosome Y sont qualitativement nombreuses. Les individus porteurs d'isochromosomes Y, sont décrits avec des phénotypes variables d'infertilité et des manifestations cliniques qui vont d'un phénotype féminin type Turner, à un phénotype masculin avec azoospermie et ambiguïté sexuelle.

Les hommes stériles porteurs de chromosome Y en anneau ont un phénotype normal (souvent mosaïque 46,XY), 90% ont une cassure au niveau du Y proche de la région AZF<sup>(49)</sup>



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

### Les anomalies géniques chez les hommes infertiles

Les causes géniques d'infertilité sont nombreuses. La mutation du gène CFTR et les anomalies moléculaires du chromosome Y responsables d'infertilité masculine essentiellement représentées par les microdélétions du bras long du chromosome Y sont les mieux étudiées.

Depuis la mise en évidence de ces microdélétions, le séquençage du chromosome Y a permis une meilleure compréhension des mécanismes de leur survenue, les phénotypes ont été précisés et les techniques de détection ont été harmonisées.

Elles concernent la zone euchromatique renfermant le facteur AZF (Azoospermina factor) contenant un ensemble de gènes impliqués dans la spermatogenèse répartis dans trois régions différentes AZF a, AZF b et AZF c (56, 64) (voir figure.11).

Les délétions complètes de la région AZFc du chromosome Y sont impliquées dans près de 10 % des cas d'infertilité masculine sévère (56).

A côté de ces étiologies bien établies, il est possible que certaines classes de chromosome Y (haplogroupes) puissent prédisposer au développement d'une infertilité chez certains hommes ou encore à la survenue d'une délétion AZF patente et à sa transmission à la descendance via les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) (56).

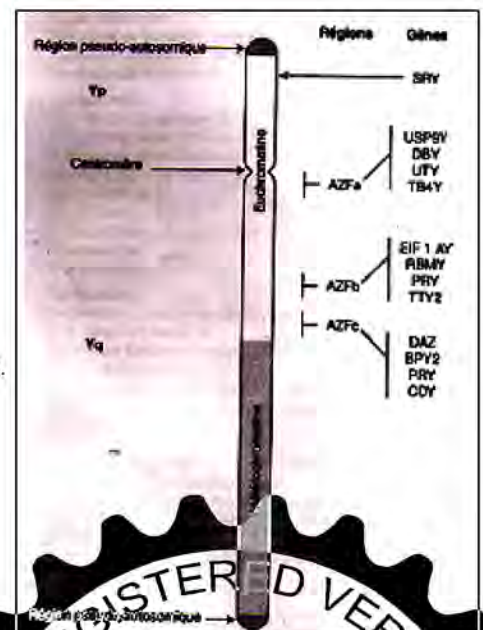


Figure 11. Représentation schématique du chromosome Y, des locies et gènes impliqués dans l'infertilité masculine (66).



**Chapitre. 2:**

**Étude cytologique des infertilités masculines**



# LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

## I. INTRODUCTION

La participation de l'homme aux processus de fécondation puis de gestation se réduit en fait à l'apport de ses gamètes, ou pour être plus précis à l'introduction dans les voies génitales féminines d'un certain nombre de spermatozoïdes contenus dans le plasma séminal au moment de l'émission (32).

Il est logique, dans un bilan d'infertilité masculine de commencer par l'étude des caractéristiques du sperme ou spermogramme- spermocytogramme.

La spermoculture est également systématiquement demandée à la recherche d'une infection latente (55).

Malgré que le spermogramme reste l'examen de base dans l'exploration de l'hypofécondité du couple (36), le bilan spermatique doit être complété par les tests dynamiques c'est-à-dire: le test de HÜHNER ainsi que la migration-survie avant la mise en route d'une éventuelle assistance médicale à la procréation (55).

Seule la réussite de la fécondation in vitro est le moyen diagnostique fiable de capacité fécondante du sperme car même les techniques sophistiquées telles que le test de capacitation, le test de la reconnaissance, d'attachement et de fixation sur la zone pellucide ne peuvent être prédictives de cette fécondité (36).

L'analyse cytologique du sperme spermogramme- spermocytogramme oriente l'enquête étiologique de l'infertilité masculine vers la réalisation d'autres examens paracliniques (35,65), à savoir la biochimie séminale, le bilan hormonal, les explorations radiologiques, le caryotype et l'analyse du chromosome Y afin d'étiqueter le type d'infertilité et de prescrire la thérapeutique appropriée.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

### Spermogramme-spermocytogramme

Maître examen de l'exploration d'une infertilité masculine, Mais, il ne peut être informatif que lorsqu'il est analysé dans le plus large contexte de l'histoire du patient et de son dossier clinique (15).

C'est un examen d'interprétation difficile, compte tenu de l'importante variabilité des paramètres à la fois intra et inter-individuelle, rendant illusoire l'établissement de critères précis de normalité (13, 32).

Cette étude des caractéristiques du sperme ne peut être définie simplement comme normale ou anormale ce qui rend impératif la connaissance des signes cytologiques d'une dysfonction testiculaire afin de tenter une évaluation approximative de la fertilité masculine (15).

Des valeurs de référence ont été définies par l'organisation mondiale de la santé (OMS) à plusieurs reprises. La dernière évaluation datant de 1992 (37).

Ce ne sont pas des seuils de normalité ou valeur minimales de sperme nécessaire à la conception, car des grossesses spontanées peuvent être obtenues avec des valeurs inférieures (45, 65), C'est-à-dire que des hommes avec des valeurs de sperme plus basses que celles indiquées peuvent être fertiles (45).

Ces critères de référence selon l'OMS sont les suivants (45, 65)

- Volume d'éjaculat supérieur à 2 ml.
- pH de l'éjaculat supérieur ou égal à 7,2.
- Absence d'auto agglutinats de spermatozoïdes dans l'éjaculat.
- Concentration des spermatozoïdes supérieure à 20 millions/ml ou nombre total de spermatozoïdes par éjaculat supérieur à 40 millions.
- Mobilité suffisante des spermatozoïdes, appréciée en quantité et qualité dans l'heure suivant l'éjaculat. L'OMS a défini quatre grades de mobilité.
  - (a) mobilité normale, rapide et progressive.
  - (b) mobilité diminuée, lente ou faiblement progressive.
  - (c) mouvements sur place, non progressifs.
  - (d) spermatozoïdes immobiles.

Le sperme doit contenir au moins 50 % de spermatozoïdes à mobilité progressive (a+b) ou plus de 20% à mobilité normale (a).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

- Vitalité, appréciée par des colorants, supérieure à 75% à la première heure.
- Morphologie des spermatozoïdes normale dans plus de 30% des cas (selon la classification de David *et al.*).

L'utilisation de ces critères de normalité dans l'interprétation des résultats du spermogramme-spermocytogramme doit respecter la méthodologie d'analyse proposée par le manuel de l'OMS (69) car une enquête sur la pratique du spermogramme en France (12) a mis en évidence des divergences importantes dans des pratiques déterminantes pour la puissance diagnostique du spermogramme.

A côté de ces divergences techniques, les caractéristiques du sperme sont susceptibles d'être influencées par les conditions de recueil, le délai d'abstinence (l'augmentation de l'abstinence augmente le nombre de formes immobiles (65), les éjaculats rapprochés sont responsables de la diminution du volume et de la concentration des spermatozoïdes), et le contexte clinique (épisode fébrile, maladie ou prise médicamenteuse dans les 3 à 6 mois précédant l'examen).

Ainsi, il paraît hasardeux de tirer des conclusions définitives sur la base d'un seul examen (32) et il est conseillé de le renouveler dans les cas douteux, compte tenu des variabilités individuelles, de l'imprécision des mesures et parfois des difficultés de recueil (65).

Finalement, il convient de préciser que les dénominations ainsi que les valeurs de normalité du spermogramme prises en compte dans la suite de ce travail sont suivantes:





## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

**Tableau.3:** Terminologie et valeurs normales du sperme prises en compte dans ce travail (35, 55, 65).

Terminologie	signification
Normozoospermie	Tous les paramètres spermatiques sont normaux -Volume de l'éjaculat: 2-6ml (35, 65) -pH:7.2-8 (55) -Numération supérieure à 20M/ml (35, 55, 65) -Mobilité progressive: supérieure ou égale à 50% (35, 55, 65) -Morphologie normale: supérieure ou égale à 30% de formes typiques (classification de David) (35, 55) supérieure ou égale à 14% de formes typiques (classification de Kruger) (55)
Oligozoospermie	Diminution de la numération des spermatozoïdes inférieure à 20M/ml (55). -Modérée: entre 10 et 20 M/ml (55) -Importante: entre 5 et 10 M/ml (55) -Sévère: entre 1 et 5 M/ml (55) -Extrême: inférieure à 1M /ml (55)
Asthénozoospermie	Diminution de la mobilité des spermatozoïdes -Mobilité normale inférieure à 25% (35, 55) ou -Mobilité progressive inférieure à 50% (35, 55, 65)
Polyzoospermie	Concentration de spermatozoïdes supérieure à 200M/ml (35)
Azoospermie	Absence de spermatozoïdes sur l'éjaculat frais, centrifugé à 3000 tr/mn pendant 15 minutes, examiné au fort grossissement (x400) (65)
Cryptozoospermie	Quelques spermatozoïdes sur le culot de centrifugation examiné à fort grossissement (x400), mais pas sur l'examen de l'éjaculat «frais» (65)



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Akinétospermie	Mobilité nulle de tous les spermatozoïdes du recueil (65)
Nécrozoospermie	Baisse de la vitalité des spermatozoïdes : vitalité inférieure ou égale à 75% (55, 65, 69)
Leucospermie	Présence de polynucléaires dans le sperme (55)
Tératozoospermie	Augmentation des formes atypiques: Nombre de spermatozoïdes normaux inférieur à 30% (35, 55) (selon la classification de David et <i>al.</i> )
Hypospermie	Volume éjaculatoire complet inférieur à 2ml (35, 65)
Aspermie	Absence d'éjaculat (anéjaculation) ou volume éjaculatoire nul (35, 65)
Hyperspermie	Volume éjaculatoire supérieur à 6ml (35, 65)



# LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

## **II. MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### **1. Patients**

Le volet cytologique de ce travail consiste en l'analyse cytologique : spermogramme et spermocytogramme du sperme des patients se présentant pour cette finalité au laboratoire d'histologie au sein du CHU IBN BADIS de Constantine orientés par leur médecin traitant.

Le médecin histologiste chargé de poser le diagnostic suite à l'interprétation de cette analyse mène un interrogatoire minutieux avant la réalisation du prélèvement et la pratique du spermogramme spermocytogramme.

Cet interrogatoire concerne ce qui suit :

L'âge, la durée d'infertilité, les conditions de travail, les habitudes de vie à savoir le tabagisme, l'alcoolisme et les bains chauds.

Les antécédents urogénitaux notamment l'existence d'un antécédent de varicocèle, d'hydrocèle, d'infection génitale traitée ou non, ainsi que la possibilité de l'existence d'une ectopie testiculaire, d'une exposition aux radiations, d'un traumatisme ou d'autres interventions touchant l'appareil urogénital sont également précisés.

Si le patient est sous traitement pour son infertilité ou s'il possède d'anciens spermogrammes ou d'autres examens explorant la fonction testiculaire cela est également noté.

Il convient de préciser qu'un interrogatoire concernant la conjointe est également réalisé.

#### **1.1. Critères d'inclusion**

Aucun critère d'inclusion n'a été préalablement déterminé et tout patient se présentant initialement pour l'étude cytologique des caractéristiques du sperme est inclus.

On a pu obtenir les résultats de 483 patients ayant un spermogramme dont une centaine possède également un spermocytogramme.

Cependant, l'exclusion de certains patients dont on ne possède pas certaines informations tel que l'âge, le nombre de spermatozoïdes... etc., ainsi que des cas de cryptozoospermie a permis de choisir un échantillon de 403 malades possédant les différents paramètres exigés, autrement dit: l'âge, le volume de sperme, le nombre de spermatozoïdes, la mobilité normale, la mobilité diminuée, la mobilité nulle et la vitalité, permettant ainsi la réalisation d'une analyse statistique fiable.



# LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

## **1.2. Durée d'étude**

Cette étude a été effectuée sur une durée totale de 12 mois, du mois de septembre 2007 au mois de septembre 2008.

## **2. Matériel et réactifs**

### **2.1. Matériels pour le spermogramme et le spermocytogramme**

Etuve à 37 C.

Réceptacle stérile, transparent, avec couvercle.

Papier pH réactif et colorimétrique.

Pipette graduée de 0.5 ml.

Pipette graduée de 1 ml.

Pipettes Pasteur.

Pipette de 1 ml dotée d'une poire.

Eprouvette de 10 ml graduée.

Micropipette autoclavable (Nichiryo®).

Tube à hémolyse de 5 ml.

Lames porte-objet.

Graveur pour lames.

Lamelles de recouvrement.

Lamelles d'étalement.

Cellule de Thoma.

Bacs pour coloration.

Microscope binoculaire de bonne qualité: objectives x10, x40 x 100 (Leica®).

Photomicroscope (Optech®)

### **2.2. Réactifs pour le spermogramme**

- Solution de Ringer formolée à 40 % servant à la dilution et le comptage des spermatozoïdes.

La composition du liquide de Ringer utilisé pour sa préparation est la suivante:

- Chlorure de Calcium (CaCl<sub>2</sub>) (0,300g)



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

- Chlorure de Potassium (K c1) (0,250g).
- Chlorure de Sodium (Na Cl) (6,500g).
- Bicarbonate de sodium (Na HCO<sub>3</sub>) (0,200g).
- Eau distillée (1 litre).
- Solution d'Eosine à 1% .
- Solution de Nigrosine à 10%.

### **3. Méthodologie**

#### **3.1. Spermogramme**

##### **3.1.1. Principe**

Le principe de cet examen consiste en une double analyse du sperme

1. Analyse des paramètres physicochimiques du sperme couleur, odeur, volume et viscosité.
2. Analyse des gamètes mâles grâce à une étude microscopique.

##### **3.1.2. Méthodologie**

###### **1. Prélèvement**

Le prélèvement du sperme se fait impérativement après une abstinence d'éjaculation et une abstinence sexuelle de trois à quatre jours.

Le recueil du sperme se fait par masturbation dans un réceptacle stérile transparent et avec couvercle dans l'intimité d'une chambre de prélèvement réservée à cette fin au sein du laboratoire.

Le patient est informé de l'interdiction du coït interrompu et doit mettre le technicien au courant si éventuelle éjaculation incomplète qui sera mentionnée afin de refaire l'examen.

Le réceptacle de prélèvement est identifié avec le nom de l'homme, la date et l'heure de prélèvement avant d'être placé dans l'étuve à 37° C.

###### **2. Phase de liquéfaction du sperme**

Afin d'assurer une liquéfaction spontanée du sperme, ce dernier est maintenu dans l'étuve à 37 °C pendant 15 à 30 minutes.

###### **3. Étude macroscopique du sperme**



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

À la fin de la liquéfaction, le sperme est homogénéisé à la pipette et les caractéristiques suivantes sont notées avec précision.

La couleur du sperme.

Le volume mesuré grâce à une pipette graduée.

Le pH déterminé grâce à un papier pH réactif colorimétrique.

La viscosité appréciée à l'aide d'une pipette Pasteur ou une pipette graduée munie d'une poire.

Elle est normale si l'écoulement goutte à goutte est régulier et facile, et elle ne l'est pas si ce dernier nécessite une forte pression sur la poire ou s'il est intermittent.

Elle est notée à l'aide de croix : +/++/+++.

L'odeur sentie et notée.

### 4. Étude microscopique du sperme

Elle évalue la concentration, et la mobilité des spermatozoïdes ainsi que la présence d'éventuelles agglutinations spermatiques et d'autres éléments cellulaires.

#### ✓ Examen global ou examen à l'état frais

Permet l'évaluation immédiate de la richesse du sperme en spermatozoïdes, recherche la présence de cellules rondes, d'agglutinats spontanés, de débris cellulaires et de polynucléaires.

Une goutte calibrée de 50  $\mu$ l est placée entre lame et lamelle après homogénéisation du sperme et examinée au microscope optique au grossissement x40.

#### ✓ Examen de la mobilité

Une nouvelle goutte de sperme homogénéisé est placée entre lame et lamelle et observée au grossissement x40.

On évalue le pourcentage de spermatozoïdes mobiles dans une vingtaine de champs microscopiques du fait de l'hétérogénéité de la mobilité des spermatozoïdes.

Normalement quatre classes de mobilité sont distinguées selon l'OMS. Cependant, au sein du laboratoire d'histologie trois types de mobilité sont notés :

#### Formes à mobilité normale

Concernant les spermatozoïdes traversant le champ microscopique suivant un trajet régulier et à une vitesse d'environ 0.2mm/s (1).

#### Formes à mobilité diminuée



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

Spermatozoïdes ondulant sur place ou traversant lentement le champ ou présentant un trajet irrégulier (1).

### Formes à mobilité nulle

Habituellement, on classe cent spermatozoïdes et on exprime les valeurs moyennes des pourcentages de spermatozoïdes selon chaque classe de mobilité.

Cette lecture doit être pratiquée aussi à la deuxième, la quatrième, et la sixième heure tout en laissant le réceptacle sur la paillasse à température ambiante (1).

### ✓ Test de WILLIAMS ou test de vitalité

Il évalue la nécrozoospermie grâce au pourcentage de spermatozoïdes vivants considérés comme biologiquement intacts qui apparaissent incolores, et des spermatozoïdes morts dont la perméabilité membranaire est modifiée ce qui leur donne la coloration rosée de l'éosine qui passe à travers la membrane.

Le test consiste en la préparation d'un mélange d'une goutte de sperme homogénéisé, une goutte de nigrosine et une goutte d'éosine.

Il est conseillé d'utiliser des pipettes Pasteur différentes ou des embouts de micropipette différents pour les deux réactifs (1).

Une goutte du mélange est déposée à l'extrémité de la lame et étalée grâce à une lamelle de recouvrement donnant ainsi un frottis, qui sera séché à l'air libre et observé au grossissement X40.

### ✓ La numération des spermatozoïdes et des cellules rondes

Normalement une dilution du sperme dans une solution de Ringer formolée est effectuée en fonction de la richesse du prélèvement en spermatozoïdes ( $1/20^{\text{ème}}$ ,  $1/10^{\text{ème}}$ ,  $1/2^{\text{ème}}$ ) (1).

Au sein du laboratoire d'histologie on fait généralement une dilution du sperme au  $1/10^{\text{ème}}$  dans une solution de Ringer. Il est possible d'analyser le sperme sans dilution si celui-ci est pauvre en spermatozoïdes.

La numération des spermatozoïdes se fait à la cellule de Thoma, à l'objectif X40. Une lamelle est fixée sur l'hémocytomètre avec de la salive. Le sperme dilué est introduit par capillarité dans un compartiment de la cellule, après 10 mn le nombre de spermatozoïdes est compté sur toute la cellule puis multiplié par le facteur de dilution et les caractéristiques de la cellule.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

En cas d'azoospermie on compte les cellules rondes et les polynucléaires.

### 3.2. Spermocytogramme

#### 3.2.1. Principe

Appellation usuelle de l'analyse morphologique des spermatozoïdes comprenant l'évaluation du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux et la détermination de l'incidence des diverses anomalies morphologiques. Il représente ainsi une démarche indispensable à l'analyse du sperme humain.

#### 3.2.2. Méthodologie

Une goutte de sperme homogénéisé est déposée à l'extrémité de la lame, le frottis est étalé avec une lamelle couvre-objet. Ce dernier est séché à l'air puis fixé à l'alcool éther volume à volume pendant une heure (1).

La coloration se fait par la technique de Papanicolaou qui visualise la tête, la pièce intermédiaire et le flagelle du spermatozoïde en couleurs différentes et se fait comme suit (69).

Alcool à 70%	15 secondes
Alcool à 80%	15 secondes
Eau distillée	rincage
Hématoxyline de Harris	2 minutes
Eau distillée	1 minute
Alcool acitifié	1 minute
Eau distillée	rincage
Alcool à 70%	10 immersions
Alcool à 95%	10 immersions
Orange G6	2 minutes
Alcool à 95%	rincage
EA-50	2 à 3 minutes
Alcool à 95%	rincage
Alcool absolu	rincage
Alcool absolu	rincage





## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Le montage est réalisé avec l'Eukitt. L'observation des lames est faite au grossissement X10 afin de repérer les spermatozoïdes puis on passe au grossissement X40 ou mieux encore à l'immersion X100.

La lecture concerne 100 spermatozoïdes dans des champs choisis au hasard.

Il importe de signaler qu'en cas d'oligozoospermie sévère il est recommandé de concentrer le sperme (le centrifuger) avant de réaliser un frottis du culot de centrifugation (1, 72) et s'évertuer à rechercher 20 spermatozoïdes sur la lame (72).

La définition du spermatozoïde normal ainsi que des différentes anomalies sont consignés dans le tableau 4 (voir annexe) (72).

L'étape finale est le calcul de l'IAM ou index des anomalies multiples égal au rapport du nombre total d'anomalies recensées par le nombre total de spermatozoïdes anormaux. Sa plus petite valeur théorique est de 1 (4). Il a une valeur pronostique sur la possibilité d'obtenir une grossesse (à partir d'une valeur de 1,6) (6).

### **4. Analyse statistique des données**

#### **4.1. Analyse statistique univariée**

##### **4.1.1. Description des données: calcul des paramètres statistiques de base**

L'analyse statistique peut être décomposée en deux étapes l'une déductive ou descriptive et l'autre inductive.

La statistique descriptive a pour but de mesurer et de présenter les données observées d'une manière telle qu'on puisse en prendre connaissance aisément, par exemple sous forme de tableaux ou de graphiques.

L'inférence statistique permet d'étudier ou de généraliser dans certaines conditions les conclusions ainsi obtenues à l'aide de tests statistiques en prenant certains risques d'erreur qui sont mesurés en utilisant la théorie des probabilités.

Pour mieux décrire les différentes variables physicochimiques du sperme représentées essentiellement par le volume, et les caractéristiques physiologiques des spermatozoïdes exprimées essentiellement par leur nombre, leur mobilité normale, diminuée, et nulle ainsi que leur vitalité tout en prenant en considération l'âge des patient ayant bénéficié de cette analyse cytologique de base dans l'infertilité masculine, nous avons calculé des paramètres statistiques



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

de base tels que; la moyenne arithmétique ( $\bar{X}$ ) qui est le paramètre de position et de tendance centrale et l'écart-type ( $s$ ) qui mesure la dispersion des données autour de la moyenne.

Ces paramètres ont été calculés à l'aide d'un logiciel d'analyse et de traitement des données MINITAB(X, 2000) pour chacune des caractéristiques du sperme selon les classes d'âge, l'existence ou non d'antécédent urogénitaux tel que l'infection du tractus urogénital, la varicocèle, ou tout autre antécédent.

### 4.1.1. Analyse de la variance (ANOVA)

Le test de l'analyse de la variance à un critère ou à un facteur de classification, consiste à comparer plus de deux moyennes de plusieurs populations à partir des données d'échantillons aléatoires simples et indépendants (20).

La réalisation du test soit en comparant la valeur de  $F$  obs avec une valeur théorique  $F_{1-\alpha}$  extraite à partir de la table  $F$  de FISHER pour un niveau de signification  $\alpha = 0.005$ ;  $0.01$  ou  $0.001$  et pour  $K_1$  et  $K_2$  degrés de liberté, soit en comparant la valeur de la probabilité  $p$  avec toujours les différentes valeurs de  $\alpha = 0.005$ ;  $0.01$  ou  $0.001$ .

On dit conventionnellement que l'écart observé est significatif, hautement significatif ou très hautement significatif. On marque généralement ces écarts d'un, de deux ou de trois astérisques (20).

Ce test a été utilisé pour comparer les caractéristiques du sperme : volume, nombre de spermatozoïdes, mobilité normale, mobilité diminuée, mobilité nulle et vitalité entre les sept classes d'âge de 5 ans. Les résultats sont représentés dans le tableau.24.

### 4.2. Analyse statistique bivariée

#### 4.2.1. Coefficient de corrélation

Pour mettre en évidence une quelconque relation entre les différentes caractéristiques du sperme analysées pour l'échantillon de 403 malades tout âge confondu, puis pour chacune de classe d'âge de 5 ans séparément; nous avons utilisé le coefficient de corrélation linéaire de **Bravais Pearson**. Ce coefficient de corrélation  $r$  mesure l'intensité du lien qui existe entre deux caractéristiques ou variables quantitatives quelconques, pour autant que cette liaison soit linéaire ou approximativement linéaire.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Par exemple pour deux variables x et y le coefficient de corrélation r est de :

$$r = \text{cov}(x, y) / S_x S_y$$

Où cov (x, y) représente la variance de x et y et Sx Sy représentent les écarts types de x et y (20).

Ce coefficient est compris entre -1 et +1, et il est valeur absolue d'autant plus proche de 1 que la liaison est linéaire ou approximativement linéaire.

Si ce coefficient de corrélation est nul ou presque nul on est en droit de déduire que les deux variables ne sont pas corrélées entre elles.

De plus ce coefficient est un indicateur de la croissance ou la décroissance de la relation entre les deux variables comparées.

Lorsqu'il est positif, les deux variables augmentent ou baissent en même temps. S'il est négatif cela signifie que les deux variables corrélées sont inversement proportionnelles c'est à dire que lorsque l'une augmente l'autre baisse et vice versa.

Ces déductions ne peuvent être prises en compte que lorsque la valeur de p est significative, hautement significative ou très hautement significative permettant ainsi de déduire la corrélation entre les variables étudiées (20).

Les résultats de l'analyse statistique faite pour l'échantillon de 403 malades tout âge confondu, ainsi que suivant les classes d'âge de 5 ans sont consignés dans les tableaux.16 -17-18-19-20-21-22-23.

Grâce à l'analyse de corrélation faite pour tout l'échantillon on a pu déterminer les paramètres corrélés ce qui nous a permis d'obtenir leur courbes de corrélation ainsi que les formules de déduction de chaque paramètre en fonction de l'autre avec lequel il est corrélé en utilisant le logiciel MINITAB (X,2000).



## **III. RESULTATS**

### **1. Présentation de l'échantillon**

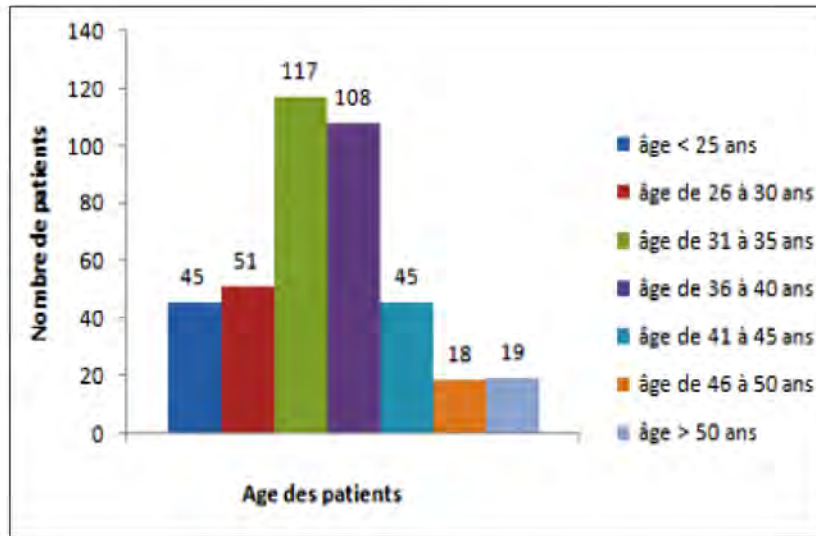
Les histogrammes suivants représentent notre échantillon de 403 malades qui ont bénéficié d'une analyse du sperme ou spermogramme.

Nous avons réparti ce nombre de patients selon sept classes d'âge de 5 ans (figure.12), puis en fonction des antécédents personnels pathologiques (urogénitaux) des patients (figure.13).

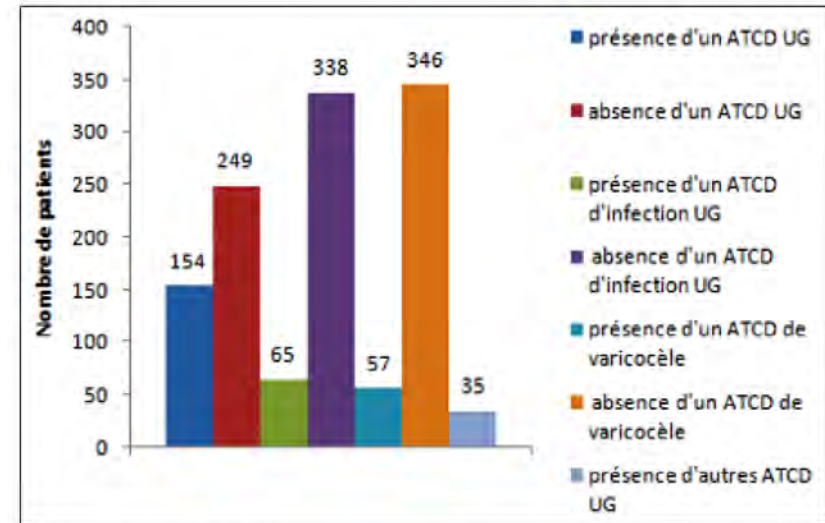
Les figures.14 et 15 représentent une répartition du nombre de patients en fonction des critères de normalité des paramètres du spermogramme à savoir volume du sperme, nombre de spermatozoïdes, mobilité normale, mobilité diminuée, mobilité nulle et vitalité pris en Considération dans ce travail.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES



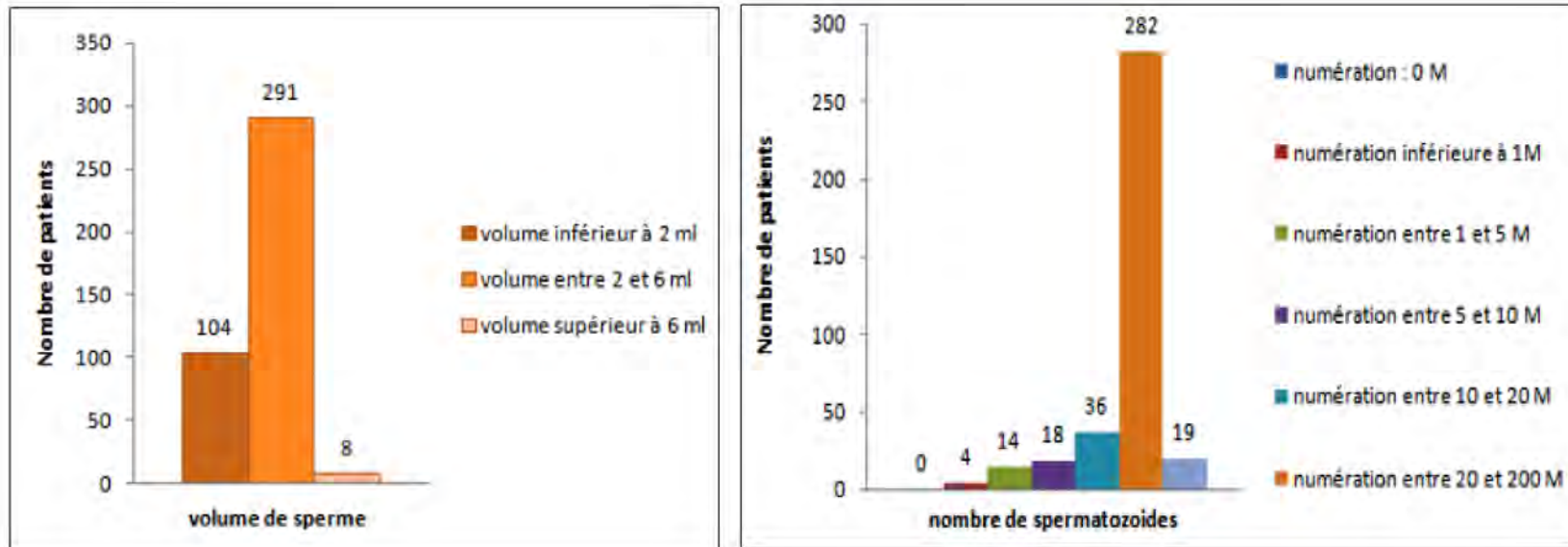
**Figure.12 :** Histogramme de distribution des fréquences du nombre total de patients selon l'âge.



**Figure.13 :** Histogramme de distribution des fréquences du nombre total de patients en fonction de la présence ou l'absence d'un antécédent urogénital.



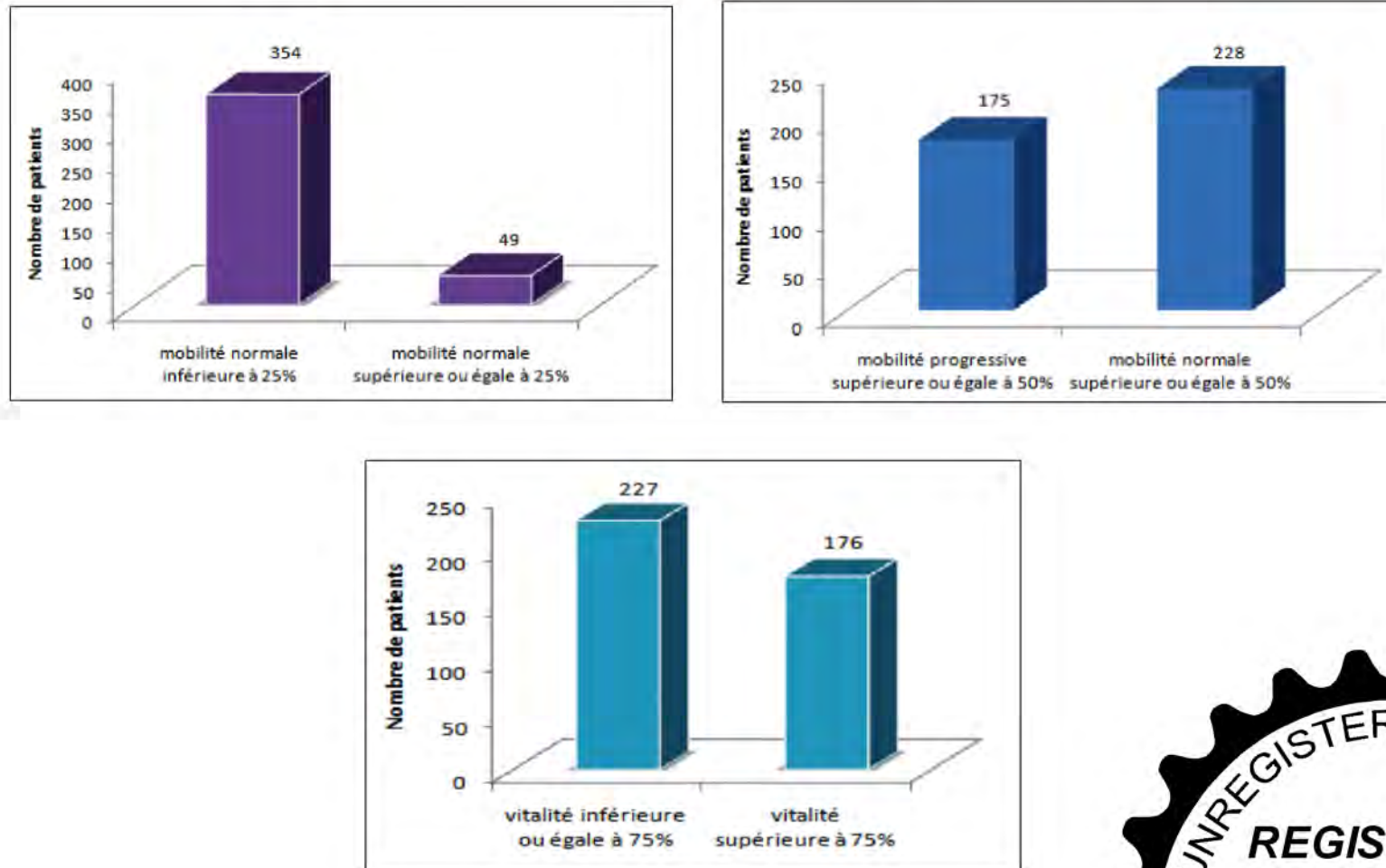
## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES



**Figure.14** : Histogramme de distribution des fréquences du nombre total de patients en fonction des critères de normalité du spermogramme pris en considération dans ce travail (pour le volume et la numération des spermatozoïdes).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES



**Figure.15** : Histogramme de distribution des fréquences du nombre total de patients en fonction des critères de normalité du spermogramme pris en considération dans ce travail (pour la mobilité normale, progressive et la vitalité).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

### 2. Analyse statistique univariée

#### 2.1. Description des données: valeurs moyennes des paramètres du sperme

Les tableaux suivants sont représentatifs des paramètres statistiques de base des différentes caractéristiques du spermogramme en fonction des classes d'âges (9), des antécédents personnels urogénitaux des patients (infection, varicocèle... etc.).

**Tableau.5** : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients tout âge confondu.

Variabes	n	x	s	x min - x max
Age	403	35,48	8,31	15,00 - 75,00
Volume	403	2,81	1,32	0,30 - 8,00
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	403	63,94	69,54	0,00 - 492,00
Mobilité normale	403	10,82	10,78	0,00 - 70,00
Mobilité diminuée	403	30,76	14,53	0,00 - 70,00
Mobilité nulle	403	50,82	21,06	0,00 - 100,00
Vitalité	403	65,56	23,67	0,00 - 93,00

**Tableau.6** : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients dont l'âge est inférieur à 25 ans.

Variabes	n	x	s	x min - x max
Age inférieur à 25 ans	45	21,71	2,47	15,00 - 25,00
Volume	45	2,95	1,38	1,00 - 6,70
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	45	75,10	94,10	0,00 - 492,00
Mobilité normale	45	8,80	9,64	0,00 - 34,00
Mobilité diminuée	45	32,29	13,57	0,00 - 63,00
Mobilité nulle	45	56,56	17,62	0,00 - 87,00
Vitalité	45	66,11	21,64	0,00 - 90,00





## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

**Tableau.7** : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients dont l'âge est compris entre 26 et 30 ans.

Variables	n	x	s	x min - x max
Age 26 à 30 ans	51	28,76	1,22	26,00 - 30,00
volume	51	3,15	1,27	1,00 - 8,00
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	51	67,02	59,58	0,00 - 227,00
Mobilité normale	51	10,41	10,64	0,00 - 42,00
Mobilité diminuée	51	30,06	15,41	0,00 - 57,00
Mobilité nulle	51	49,82	22,70	0,00 - 90,00
Vitalité	51	66,73	25,00	0,00 - 89,00

**Tableau.8** : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients dont l'âge est compris entre 31 et 35 ans.

Variables	n	x	s	x min - x max
Age 31-35	117	33,13	1,31	31,00 - 35,00
Volume	117	2,84	1,23	0,40 - 7,200
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	117	66,85	76,51	0,00 - 472,00
Mobilité normale	117	11,59	10,47	0,00 - 45,00
Mobilité diminuée	117	30,99	14,04	0,00 - 70,00
Mobilité nulle	117	52,05	19,71	0,00 - 100,00
Vitalité	117	68,44	21,20	0,00 - 92,00

**Tableau.9** : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients dont l'âge est compris entre 36 et 40 ans.

Variables	n	x	s	x min - x max
Age 36 - 40	108	38,04	1,456	35,00 - 40,00
volume	108	2,80	1,413	0,30 - 7,40
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	108	50,96	43,15	0,00 - 178,00
Mobilité normale	108	10,99	10,120	0,00 - 45,00
Mobilité diminuée	108	31,22	15,47	0,00 - 62,00
Mobilité nulle	108	48,49	21,76	0,00 - 100,00
Vitalité	108	64,08	24,68	0,00 - 90,00



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

**Tableau.10** : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients dont l'âge est compris entre 41 et 45 ans.

Variables	n	x	s	x min - x max
Age 41 à 45	45	42,80	1,471	41,00 - 45,00
Volume	45	2,84	1,127	1,00 - 6,50
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	45	59,90	80,50	0,00 - 427,00
Mobilité normale	45	9,80	11,30	0,00 - 43,00
Mobilité diminuée	45	27,76	14,83	0,00 - 55,00
Mobilité nulle	45	48,44	23,78	0,00 - 88,00
Vitalité	45	63,09	28,44	0,00 - 93,00

**Tableau.11** : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients dont l'âge est compris entre 46 et 50 ans.

Variable	n	x	s	x min - x max
Age 46 à 50	18	47,55	1,423	46,00 - 50,00
Volume	18	2,35	1,431	0,70 - 6,00
nombre De spermatozoïdes en M/ml	18	83,80	70,80	15,20 - 287,00
Mobilité normale	18	12,11	9,88	0,00 - 27,00
Mobilité diminuée	18	34,44	9,66	13,00 - 48,00
Mobilité nulle	18	53,44	11,72	30,00 - 79,00
Vitalité	18	67,11	18,02	21,00 - 90,00

**Tableau.12** : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients dont l'âge est supérieur à 50 ans.

Variables	n	x	s	x min - x max
Age supérieur à 50	19	57,26	6,10	51,00 - 75,00
volume	19	1,79	1,15	0,50 - 5,00
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	19	75,80	71,70	0,00 - 208,00
Mobilité normale	19	12,37	17,45	0,00 - 79,00
Mobilité diminuée	19	28,68	15,56	0,00 - 51,00
Mobilité nulle	19	48,74	27,11	0,00 - 95,00
Vitalité	19	56,11	25,56	0,00 - 86,00



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

**Tableau.13** : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients ayant antécédent urogénital.

Variables	n	x	s	x min - x max
Age	154	33,06	10,06	17,00 - 75,00
volume	154	2,77	1,31	0,400 - 6,700
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	154	68,07	81,88	0,00 - 492,00
Mobilité normale	154	9,01	9,40	0,00 - 38,00
Mobilité diminuée	154	29,65	14,45	0,00 - 55,00
Mobilité nulle	154	51,58	22,61	0,00 - 90,00
Vitalité	154	61,96	25,27	0,00 - 90,00

**Tableau.14** : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients ayant un antécédent de varicocèle.

Variables	n	x	s	x min - x max
Age	57	30,05	7,70	17,00 - 53,00
volume	57	2,87	1,293	1,00 - 6,700
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	57	73,70	90,5	0,00 - 472,00
Mobilité normale	57	8,39	8,91	0,00 - 34,00
Mobilité diminuée	57	28,33	14,54	0,00 - 55,00
Mobilité nulle	57	52,33	22,93	0,00 - 87,00
Vitalité	57	61,26	26,44	0,00 - 90,00

**Tableau.15** : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients ayant un antécédent d'infection urogénitale.

Variables	n	x	s	x min - x max
Age	65	35,08	10,37	17,00 - 75,00
volume	65	2,82	1,417	0,50 - 6,00
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	65	66,91	60,65	0,00 - 300,00
Mobilité normale	65	11,26	9,98	0,00 - 38,00
Mobilité diminuée	65	33,03	11,73	0,00 - 55,00
Mobilité nulle	65	52,95	17,90	0,00 - 86,00
Vitalité	65	67,62	19,20	0,00 - 90,00



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

### 2.2. Coefficient de corrélation

Les 403 patients de notre échantillon ont été donc répartis en classes d'âge de 5 ans (9). Le calcul des coefficients de corrélation entre les différentes caractéristiques du spermogramme d'un côté et entre ces paramètres spermiques et l'âge d'un autre côté a été effectué pour l'échantillon de 403 patients tout âge confondu puis pour les sept classes d'âge séparément.

#### 2.2.1. Liaison entre les caractéristiques du sperme et l'âge

Dans notre échantillon nous avons décelé:

- Une corrélation très hautement significative entre l'âge et le volume du sperme ( $P = 0.001$ ) mais avec un coefficient de corrélation négatif  $r = - 0.171$  c'est-à-dire que plus le patient est âgé plus le volume de sperme est diminué et vice versa.
- Cette corrélation âge - volume du sperme est significative ( $P = 0.014$ ) avec un coefficient de corrélation  $r = 0.362$  dans la classe d'âge inférieur à 25 ans ce qui veut dire que plus l'âge du patient se rapproche de 25 ans plus le volume du sperme augmente et vice versa.
- Aucune corrélation âge - volume du sperme n'a été décelée dans les autres classes d'âge.
- Aucune corrélation entre l'âge et les autres paramètres du sperme n'a été décelée dans le tableau de corrélations l'échantillon de 403 malades.
- Cependant, on note une corrélation significative entre le nombre de spermatozoïdes et l'âge avec  $p = 0.018$  et un coefficient de corrélation  $r = - 0.331$  et dans la classe d'âge de 26 à 30 ans et elle l'est également dans la classe d'âge de 36 à 40 ans avec  $P=0.029$  mais avec un coefficient de corrélation positif  $r = 0.210$ .
- De plus, il existe une corrélation très hautement significative entre la mobilité normale et l'âge des patients (de moins de 25 ans) avec un coefficient de corrélation  $r = - 0.492$ .
- La mobilité nulle des spermatozoïdes est hautement corrélée ( $P=0.015$ ) avec l'âge des patients de la classe n°2 (26 à 30 ans) avec un coefficient de corrélation de  $r = - 0.340$ .

Ces résultats sont consignés dans les tableaux suivants.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

**Tableau.16:** Matrice de corrélation de **Pearson** des

Caractéristiques du sperme prises deux a deux tout âge confondu.

(Valeurs du coefficient de corrélation en gras, valeurs de p entre parenthèses et valeurs significatives de p en gras, entre parenthèses et en rouge.).

Variables	Age	Volume	Nombre de spermatozoïdes	Mobilité normale	Mobilité diminuée	Mobilité nulle	Vitalité
Age	<b>1</b>						
Volume	<b>-0,171</b> (0,001) <b>***</b>	<b>1</b>					
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	<b>-0,012</b> (0,803)	<b>0,037</b> (0,460)	<b>1</b>				
Mobilité normale	<b>0,024</b> (0,626)	<b>0,026</b> (0,600)	<b>0,233</b> (0,000) <b>***</b>	<b>1</b>			
Mobilité diminuée	<b>-0,033</b> (0,508)	<b>0,092</b> (0,065)	<b>0,066</b> (0,189)	<b>0,137</b> (0,006) <b>**</b>	<b>1</b>		
Mobilité nulle	<b>-0,078</b> (0,120)	<b>-0,008</b> (0,868)	<b>0,164</b> (0,001) <b>***</b>	<b>-0,244</b> (0,000) <b>***</b>	<b>-0,018</b> (0,725)	<b>1</b>	
Vitalité	<b>-0,095</b> (0,080)	<b>0,020</b> (0,693)	<b>0,203</b> (0,000) <b>***</b>	<b>0,419</b> (0,000) <b>***</b>	<b>0,646</b> (0,000) <b>***</b>	<b>0,313</b> (0,000) <b>***</b>	<b>1</b>

Si  $p \geq \alpha = 0.05$  il n'existe pas de corrélation entre les deux variables.

Si  $p \leq \alpha = 0.05$  il existe une corrélation significative entre les deux variables (\*).

Si  $p \leq \alpha = 0.01$  il existe une corrélation hautement significative entre les deux variables (\*\*).

Si  $p \leq \alpha = 0.001$  il existe une corrélation très hautement significative entre les deux variables (\*\*\*).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

**Tableau.17:** Matrice de corrélation de **Pearson** des

Caractéristiques du sperme prises deux à deux des patients dont l'âge est inférieur à 25 ans.

(Valeurs du coefficient de corrélation en gras, valeurs de p entre parenthèses et valeurs significatives de p entre parenthèses et en rouge.).

Variables	Age inf à 25 ans	Volume	Nombre de spermatozoïdes en M/ml	Mobilité normale	Mobilité diminuée	Mobilité nulle	Vitalité
Age inf à 25 ans	<b>1</b>						
Volume	<b>0,362</b> <b>(0,014)</b> *	<b>1</b>					
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	<b>0,191</b> <b>(0,208)</b>	<b>0,334</b> <b>(0,025)</b> +	<b>1</b>				
Mobilité normale	<b>-0,492</b> <b>(0,001)</b> ***	<b>-0,141</b> <b>(0,355)</b>	<b>-0,172</b> <b>(0,257)</b>	<b>1</b>			
Mobilité diminuée	<b>-0,010</b> <b>(0,946)</b>	<b>-0,077</b> <b>(0,616)</b>	<b>-0,035</b> <b>(0,821)</b>	<b>-0,023</b> <b>(0,882)</b>	<b>1</b>		
Mobilité nulle	<b>0,157</b> <b>(0,304)</b>	<b>0,266</b> <b>(0,078)</b>	<b>0,226</b> <b>(0,136)</b>	<b>-0,414</b> <b>(0,005)</b> **	<b>-0,457</b> <b>(0,002)</b> **	<b>1</b>	
Vitalité	<b>-0,027</b> <b>(0,863)</b>	<b>-0,231</b> <b>(0,127)</b>	<b>-0,168</b> <b>(0,270)</b>	<b>0,315</b> <b>(0,035)</b> *	<b>0,494</b> <b>(0,001)</b> **	<b>-0,158</b> <b>(0,301)</b>	<b>1</b>

Si  $p \geq \alpha = 0.05$  il n'existe pas de corrélation entre les deux variables

Si  $p \leq \alpha = 0.05$  il existe une corrélation significative entre les deux variables (\*)

Si  $p \leq \alpha = 0.01$  il existe une corrélation hautement significative entre les deux variables (\*\*)

Si  $p \leq \alpha = 0.001$  il existe une corrélation très hautement significative entre les deux variables (\*\*\*)



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

**Tableau.18:** Matrice de corrélation de **Pearson** des

Caractéristiques du sperme prises deux à deux des patients dont l'âge est entre 26 et 30 ans.

(Valeurs du coefficient de corrélation en gras, valeurs de p entre parenthèses et valeurs significatives de p entre parenthèses et en rouge)

Variables	Age 26 à 30 ans	Volume	Nombre de spermatozoïdes	Mobilité normale	Mobilité diminuée	Mobilité nulle	Vitalité
Age 26 à 30 ans	1						
Volume	<b>-0,038</b> (0,789)	1					
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	<b>-0,331</b> <b>(0,018)</b> *	0,086 (0,547)	1				
Mobilité normale	<b>0,153</b> (0,283)	0,271 (0,054)	0,224 (0,113)	1			
Mobilité diminuée	<b>0,065</b> (0,649)	0,172 (0,228)	0,072 (0,614)	0,205 (0,149)	1		
Mobilité nulle	<b>-0,340</b> <b>(0,015)</b> *	-0,018 (0,899)	0,338 <b>(0,015)</b> *	-0,179 (0,208)	0,083 (0,565)	1	
Vitalité	<b>-0,046</b> (0,749)	0,233 (0,099)	0,233 (0,100)	<b>0,374</b> <b>(0,007)</b> **	<b>0,699</b> <b>(0,000)</b> ***	0,523 <b>(0,000)</b> ***	

Si  $p \geq \alpha = 0.05$  il n'existe pas de corrélation entre les deux variables

Si  $p \leq \alpha = 0.05$  il existe une corrélation significative entre les deux variables (\*)

Si  $p \leq \alpha = 0.01$  il existe une corrélation hautement significative entre les deux variables (\*\*)

Si  $p \leq \alpha = 0.001$  il existe une corrélation très hautement significative entre les deux variables (\*\*\*)



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

**Tableau.19:** Matrice de corrélation de **Pearson** des

Caractéristiques du sperme prises deux à deux des patients dont l'âge est entre 31 et 35 ans.

(Valeurs du coefficient de corrélation en gras, valeurs de p entre parenthèses et valeurs significatives de p entre parenthèses et en rouge).

Variables	Age 31 à 35 ans	Volume	Nombre de spermatozoïdes	Mobilité normale	Mobilité diminuée	Mobilité nulle	Vitalité
Age 31 à 35 ans	<b>1</b>						
Volume	<b>-0,043</b> (0,649)	<b>1</b>					
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	<b>-0,075</b> (0,423)	<b>0,083</b> (0,375)	<b>1</b>				
Mobilité normale	<b>-0,134</b> (0,148)	<b>-0,016</b> (0,866)	<b>0,179</b> (0,053)	<b>1</b>			
Mobilité diminuée	<b>0,064</b> (0,492)	<b>0,204</b> <b>(0,027)</b> *	<b>-0,099</b> (0,287)	<b>0,104</b> (0,263)	<b>1</b>		
Mobilité nulle	<b>-0,072</b> (0,439)	<b>0,081</b> (0,386)	<b>0,207</b> <b>(0,025)</b> *	<b>-0,309</b> <b>(0,001)</b> ***	<b>-0,191</b> <b>(0,039)</b> *	<b>1</b>	
Vitalité	<b>-0,098</b> (0,294)	<b>0,049</b> (0,603)	<b>0,140</b> (0,132)	<b>0,426</b> <b>(0,000)</b> ***	<b>0,543</b> <b>(0,000)</b> ***	<b>0,217</b> <b>(0,019)</b> *	<b>1</b>

Si  $p \geq \alpha = 0.05$  il n'existe pas de corrélation entre les deux variables

Si  $p \leq \alpha = 0.05$  il existe une corrélation significative entre les deux variables (\*)

Si  $p \leq \alpha = 0.01$  il existe une corrélation hautement significative entre les deux variables (\*\*)

Si  $p \leq \alpha = 0.001$  il existe une corrélation très hautement significative entre les deux variables (\*\*\*)





## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

**Tableau.20:** Matrice de corrélation de **Pearson** des

Caractéristiques du sperme prises deux à deux des patients dont l'âge est entre 36 et 40 ans.

(Valeurs du coefficient de corrélation en gras, valeurs de p entre parenthèses et valeurs significatives de p entre parenthèses et en rouge).

Variables	Age 36 à 40	Volume	Nombre de spermatozoïdes	Mobilité normale	Mobilité diminuée	Mobilité nulle	Vitalité
Age 36 à 40	1						
Volume	<b>-0,182</b> (0,060)	1					
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	<b>0,210</b> <b>(0,029)</b> *	0,027 (0,785)	1				
Mobilité normale	<b>-0,042</b> (0,665)	0,153 (0,113)	<b>0,369</b> <b>(0,000)</b> ***	1			
Mobilité diminuée	<b>0,058</b> (0,551)	0,118 (0,223)	<b>0,319</b> <b>(0,001)</b> ***	<b>0,191</b> <b>(0,047)</b> =	1		
Mobilité nulle	<b>0,158</b> (0,103)	<b>-0,174</b> (0,071)	0,107 (0,272)	<b>-0,131</b> (0,175)	0,052 (0,592)	1	
Vitalité	<b>0,078</b> (0,421)	<b>0,026</b> (0,791)	<b>0,460</b> <b>(0,000)</b> ***	<b>0,461</b> <b>(0,000)</b> ***	<b>0,727</b> <b>(0,000)</b> ***	<b>0,377</b> <b>(0,000)</b> ***	

Si  $p \geq \alpha = 0.05$  il n'existe pas de corrélation entre les deux variables

Si  $p \leq \alpha = 0.05$  il existe une corrélation significative entre les deux variables (\*)

Si  $p \leq \alpha = 0.01$  il existe une corrélation hautement significative entre les deux variables (\*\*)

Si  $p \leq \alpha = 0.001$  il existe une corrélation très hautement significative entre les deux variables (\*\*\*)



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

**Tableau.21:** Matrice de corrélation de **Pearson** des

Caractéristiques du sperme prises deux à deux des patients dont l'âge est de 41 à 45 ans.  
(Valeurs du coefficient de corrélation en gras, valeurs de p entre parenthèses et valeurs significatives de p entre parenthèses et en rouge).

Variables	Age 41 à 45	Volume	Nombre de spermatozoïdes	Mobilité normale	Mobilité diminuée	Mobilité nulle	Vitalité
Age 41 à 45	<b>1</b>						
Volume	<b>0,289</b> (0,054)	<b>1</b>					
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	0,126 (0,408)	<b>-0,216</b> (0,154)	<b>1</b>				
Mobilité normale	<b>0,043</b> (0,781)	<b>-0,171</b> (0,262)	<b>0,478</b> (0,001) ***	<b>1</b>			
Mobilité diminuée	<b>0,091</b> (0,550)	<b>-0,213</b> (0,159)	<b>0,194</b> (0,203)	<b>0,208</b> (0,170)	<b>1</b>		
Mobilité nulle	<b>-0,036</b> (0,816)	<b>-0,005</b> (0,973)	<b>0,092</b> (0,546)	<b>-0,085</b> (0,580)	0,330 (0,027) *	<b>1</b>	
Vitalité	<b>0,038</b> (0,802)	<b>-0,133</b> (0,384)	<b>0,341</b> (0,022) *	<b>0,495</b> (0,001) ***	<b>0,782</b> (0,000) ***	0,533 (0,000) ***	<b>1</b>

Si  $p \geq \alpha = 0.05$  il n'existe pas de corrélation entre les deux variables

Si  $p \leq \alpha = 0.05$  il existe une corrélation significative entre les deux variables (\*)

Si  $p \leq \alpha = 0.01$  il existe une corrélation hautement significative entre les deux variables (\*\*)

Si  $p \leq \alpha = 0.001$  il existe une corrélation très hautement significative entre les deux variables (\*\*\*)



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

**Tableau.22:** Matrice de corrélation de **Pearson** des

Caractéristiques du sperme prises deux à deux des patients dont l'âge est entre 45 à 50 ans.  
(Valeurs du coefficient de corrélation en gras, valeurs de p entre parenthèses et valeurs significatives de p entre parenthèses et en rouge).

Variables	Age 46 à 50	Volume	Nombre de spermatozoïdes	Mobilité normale	Mobilité diminuée	Mobilité nulle	Vitalité
Age 46 à 50	1						
Volume	<b>0,136</b> (0,591)	1					
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	<b>-0,188</b> (0,462)	<b>-0,188</b> (0,454)	1				
Mobilité normale	<b>-0,017</b> (0,946)	<b>-0,116</b> (0,646)	<b>0,468</b> <b>(0,050)</b> *	1			
Mobilité diminuée	<b>0,173</b> (0,491)	<b>-0,121</b> (0,633)	<b>-0,373</b> (0,127)	<b>-0,280</b> (0,260)	1		
Mobilité nulle	<b>-0,129</b> (0,611)	<b>0,198</b> (0,432)	<b>-0,087</b> (0,732)	<b>-0,611</b> <b>(0,007)</b> **	<b>-0,588</b> <b>(0,010)</b> **	1	
Vitalité	<b>-0,381</b> (0,119)	<b>-0,441</b> (0,067)	<b>0,155</b> (0,538)	<b>0,258</b> (0,300)	<b>0,293</b> (0,237)	<b>-0,460</b> (0,055)	1

Si  $p \geq \alpha = 0.05$  il n'existe pas de corrélation entre les deux variables

Si  $p \leq \alpha = 0.05$  il existe une corrélation significative entre les deux variables (+)

Si  $p \leq \alpha = 0.01$  il existe une corrélation hautement significative entre les deux variables (\*\*)

Si  $p \leq \alpha = 0.001$  il existe une corrélation très hautement significative entre les deux variables (\*\*\*)



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

**Tableau.23:** Matrice de corrélation de **Pearson** des

Caractéristiques du sperme prises deux à deux des patients dont l'âge est supérieur à 50 ans.

(Valeurs du coefficient de corrélation en gras, valeurs de p entre parenthèses et valeurs significatives de p entre parenthèses et en rouge).

Variables	Age sup à 50	Volume	Nombre de spermatozoïdes	Mobilité normale	Mobilité diminuée	Mobilité nulle	Vitalité
Age sup à 50	<b>1</b>						
Volume	<b>-0,434</b> (0,064)	<b>1</b>					
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	<b>-0,004</b> (0,987)	<b>-0,355</b> (0,135)	<b>1</b>				
Mobilité normale	<b>-0,139</b> (0,571)	<b>0,052</b> (0,833)	<b>0,501</b> <b>(0,029)</b> *	<b>1</b>			
Mobilité diminuée	<b>-0,216</b> (0,374)	<b>0,306</b> (0,202)	<b>0,375</b> (0,113)	<b>0,191</b> (0,434)	<b>1</b>		
Mobilité nulle	<b>-0,082</b> (0,739)	<b>-0,173</b> (0,478)	<b>-0,104</b> (0,673)	<b>-0,468</b> <b>(0,043)</b> *	<b>0,072</b> (0,769)	<b>1</b>	
Vitalité	<b>-0,305</b> (0,205)	<b>0,211</b> (0,385)	<b>0,408</b> (0,083)	<b>0,484</b> <b>(0,036)</b> *	<b>0,691</b> <b>(0,001)</b> ***	<b>0,193</b> (0,416)	<b>1</b>

Si  $p \geq \alpha = 0.05$  il n'existe pas de corrélation entre les deux variables

Si  $p \leq \alpha = 0.05$  il existe une corrélation significative entre les deux variables (\*)

Si  $p \leq \alpha = 0.01$  il existe une corrélation hautement significative entre les deux variables (\*\*)

Si  $p \leq \alpha = 0.001$  il existe une corrélation très hautement significative entre les deux variables (\*\*\*)



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

A côté des résultats présentés, la comparaison des valeurs moyennes des caractéristiques spermiques des sept classes étudiées a permis de mettre en évidence une différence hautement significative  $p = 0.008$  dans le volume du sperme des patients en fonction de l'âge (Tableau.24).

**Tableau.24:** Résultats de la comparaison entre les classes d'âge pour les différents paramètres.

Variabes	ddl	SCE	CM	F obs	P
Age	6	17243,20	2873,90	74,56	0,000***
volume	6	29,96	4,99	2,94	0,008**
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	6	35494	5916	1,23	0,291
Mobilité normale	6	396	66	0,56	0,758
Mobilité diminuée	6	941	157	0,73	0,622
Mobilité nulle	6	2872	479	1,07	0,379
Vitalité	6	3367	561	1,00	0,424

ddl: degrés de liberté.

SCE: Somme de carrés des écarts.

F obs: Valeurs de la variable de F de FISHER.

P: La probabilité de mettre en évidence des différences significatives.

### 2.2.2. Liaison entre les paramètres du sperme

L'étude de la corrélation entre les différents paramètres du sperme dans l'échantillon de 403 patients tout âge confondu a permis de déceler ce qui suit:

- Une corrélation très hautement significative ( $p = 0.000$ ) entre le nombre de spermatozoïdes et la mobilité normale avec  $r = 0.233$ . On retrouve le même résultat dans la classe d'âge de 36 à 40 ans, 41 à 45 ans. Cette corrélation est significative dans les classes d'âge de 46 à 50 ans et supérieure à 50 ans.
- Une corrélation significative ( $p = 0.025$ ) entre la concentration en spermatozoïdes et le volume de sperme avec  $r = 0.334$  est retrouvée dans la classe d'âge de patients de moins de 25 ans.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

- Une corrélation très hautement significative  $p = 0.006$  entre les formes dont la mobilité est normale et celles dont la mobilité est diminuée avec  $r = 0.137$  est notée dans l'échantillon de 403 patients.
- Une corrélation significative ( $p = 0.027$ ) entre le volume de sperme et la mobilité diminuée des spermatozoïdes dans la classe d'âge de 31 à 35 ans.
- Les formes immobiles présentent une corrélation significative ou hautement significative avec la mobilité normale et diminuée dans certaines classes d'âge ( $r$  négatif).
- La vitalité des spermatozoïdes présente une corrélation très hautement significative ( $p = 0.000$ ) ( $r$  positif) avec la concentration en spermatozoïdes et les trois types de mobilité. Cette corrélation est persistante dans la quasi-totalité des classes d'âge et disparaît seulement dans certaines d'entre elles.

### 2.3 Droites de régression

L'analyse de la corrélation entre les différents paramètres spermiques et l'âge d'un côté et entre les différentes caractéristiques du sperme au sien de l'échantillon de 403 patients d'un autre nous a permis de tracer les droites de régression des différents paramètres corrélés avec l'âge (volume) et des paramètres corrélés entre eux (figures.16-17-18-19-20-21-22-23).

#### **NB**

S = erreur d'estimation: écart – type résiduel.

$r^2$  = coefficient de détermination.

- *Pour le volume de l'éjaculat*

$r^2 = 2,7\%$  c'est-à-dire 2,7% du volume de l'éjaculat est expliqué par l'âge.

L'utilisation de cette formule pour déterminer le volume du sperme en fonction de l'âge, expose à une erreur de 1,303 ml dans l'évaluation du volume du sperme.

- *Pour la mobilité normale des spermatozoïdes en fonction de la numération*

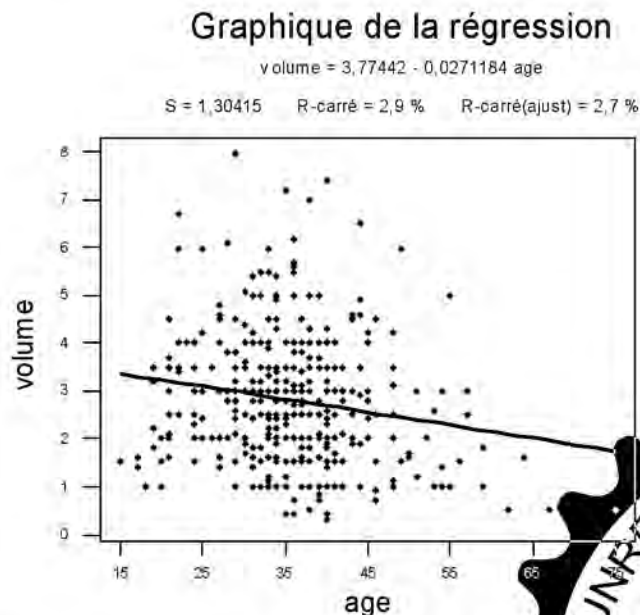
$r^2 = 5,2\%$  c'est à dire que 5,4% de la mobilité normale peut être expliquée par la concentration en spermatozoïdes.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

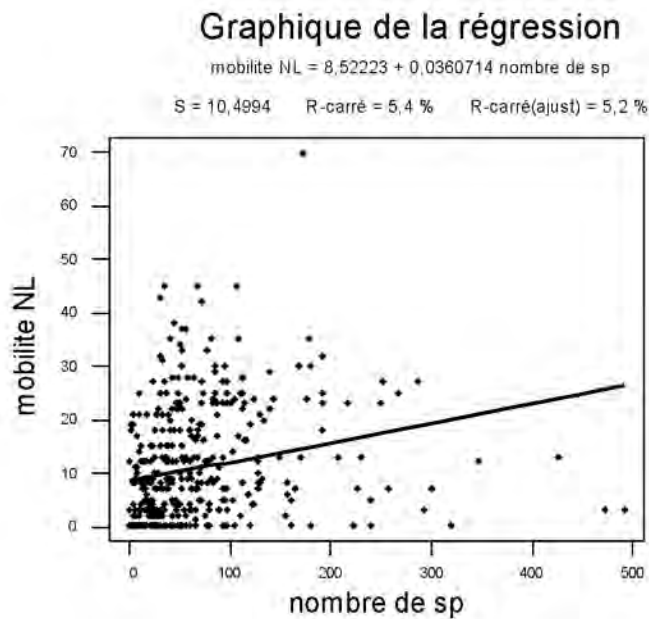
- *Pour la mobilité normale des spermatozoïdes en fonction de la mobilité nulle*  
 $r^2 = 5,7\%$ .
- *Pour la mobilité nulle des spermatozoïdes en fonction de la numération*  
 $r^2 = 2,4\%$  c'est-à-dire que 2,4% du taux des formes immobiles peut être expliqué par la concentration de l'éjaculat en spermatozoïdes.
- *Pour la numération des spermatozoïdes vivants*  
3,9% des formes vivantes sont expliquées par la concentration totale en spermatozoïdes ( $r^2 = 3,9\%$ ), 17,3% peuvent être expliquées par la mobilité normale ( $r^2 = 17,5\%$ ), 41,6% de formes vivantes sont expliquées par les formes dont la mobilité est diminuée ( $r^2 = 41,6\%$ ) et 9,6% peuvent être expliquées par les formes immobiles ( $r^2 = 9,6\%$ ).

Finalement, il convient de souligner que l'on peut prédire chaque paramètre du sperme en fonction des autres paramètres grâce à une régression pas à pas réalisée par le logiciel MINITABX,2000.

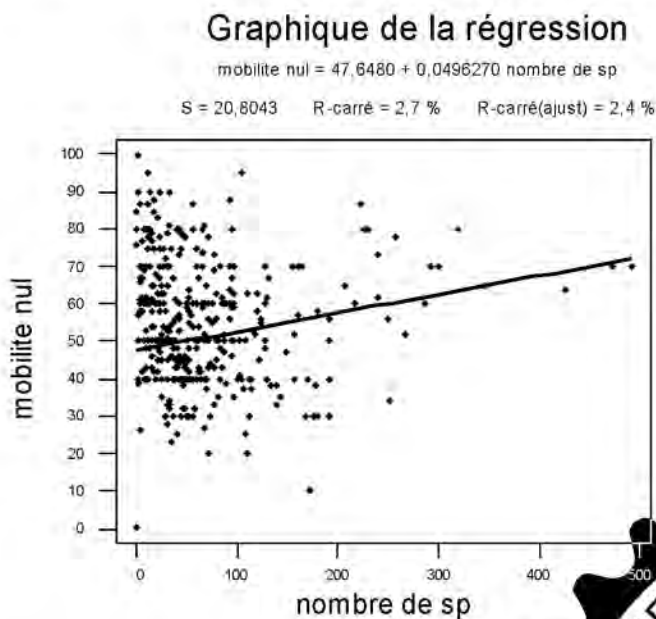


**Figure.16 :** Courbe de corrélation entre le volume de sperme et l'âge.





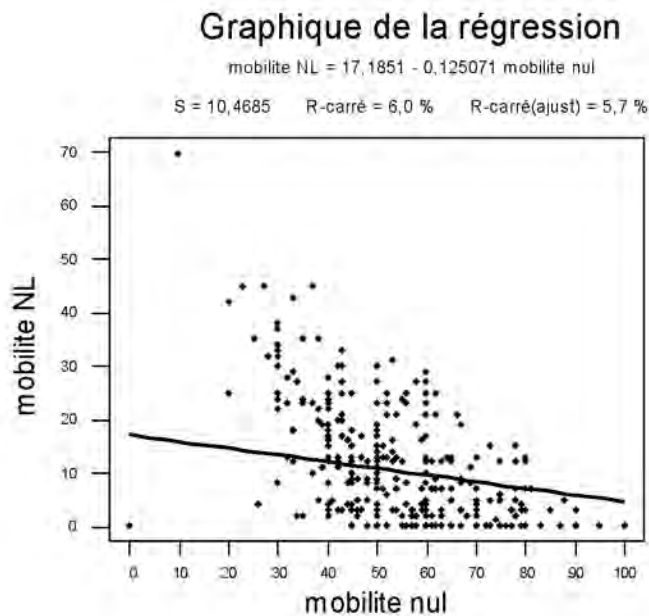
**Figure.17 :** Courbe de corrélation entre la mobilité normale et le nombre de spermatozoïdes.



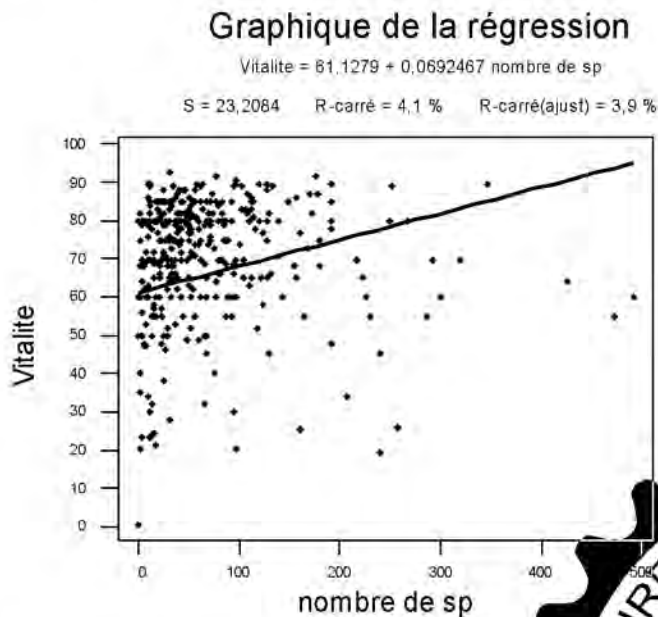
**Figure. 18:** Courbe de corrélation entre la mobilité nulle et le nombre de spermatozoïdes.







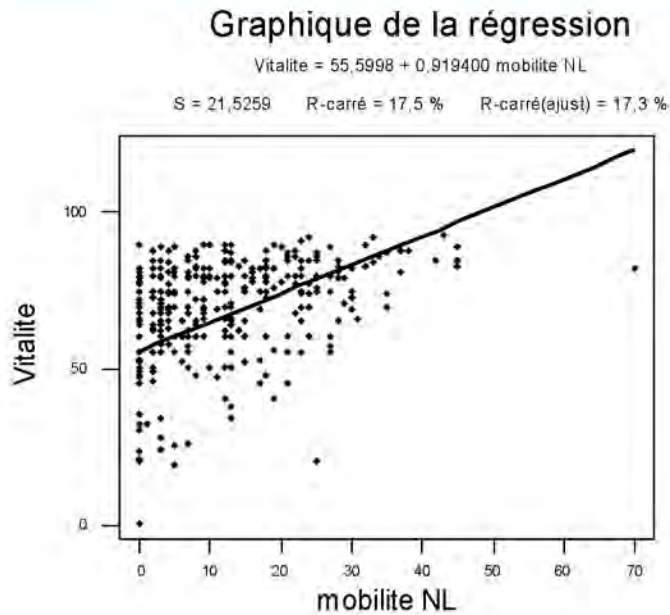
**Figure.19 :** Courbe de corrélation entre la mobilité normale et la mobilité nulle des spermatozoïdes.



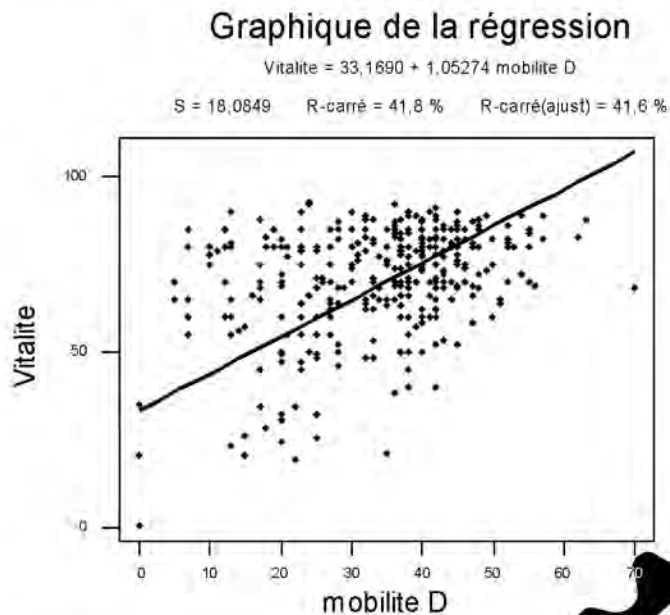
**Figure.20 :** Courbe de corrélation entre la vitalité et le nombre de spermatozoïdes



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

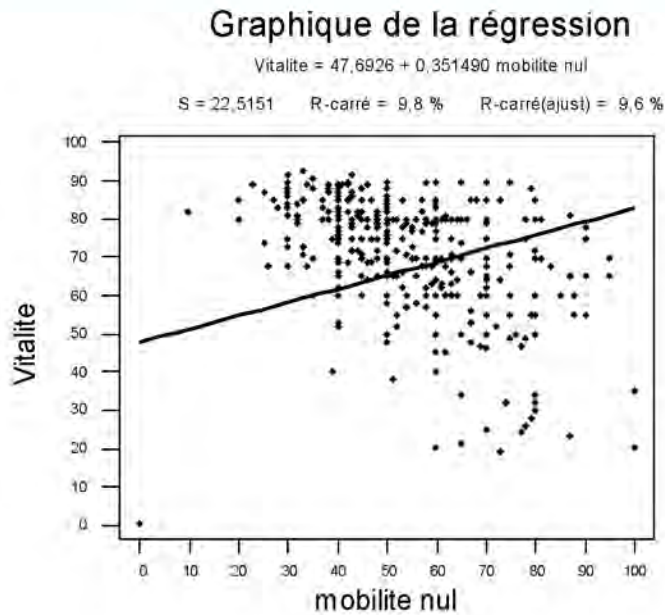


**Figure.21 :** Courbe de corrélation entre la vitalité et la mobilité normale des spermatozoïdes.



**Figure.22 :** Courbe de corrélation entre la vitalité et la mobilité éliminée des spermatozoïdes.





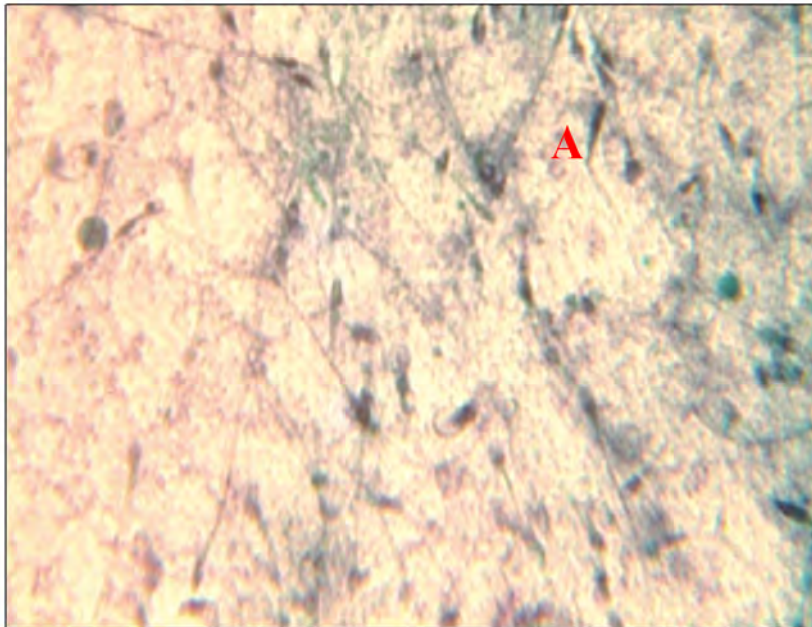
**Figure.23 :** Courbe de corrélation entre la vitalité et la mobilité nulle des spermatozoïdes.

### 2.4. Analyse statistique des paramètres du spermogramme en fonction des résultats du spermocytogramme

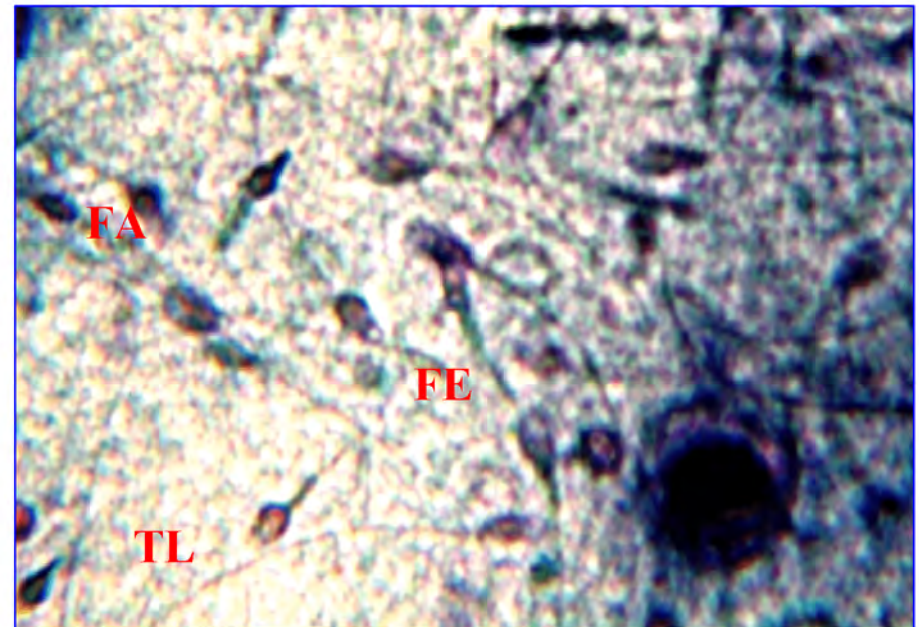
Tout les spermocytogrammes réalisés pour 75 patients sont normaux avec un pourcentage de formes typiques dépassant 75%. Les figures.24-25-26-27 représentent quelques anomalies du spermocytogramme.

Les résultats de l'analyse des paramètres statistiques de base des spermogrammes de 75 patients ayant un spermocytogramme normal sont consignés dans le tableau suivant.





**Figure.24** : Spermocytogramme (x40) (A : angulation).



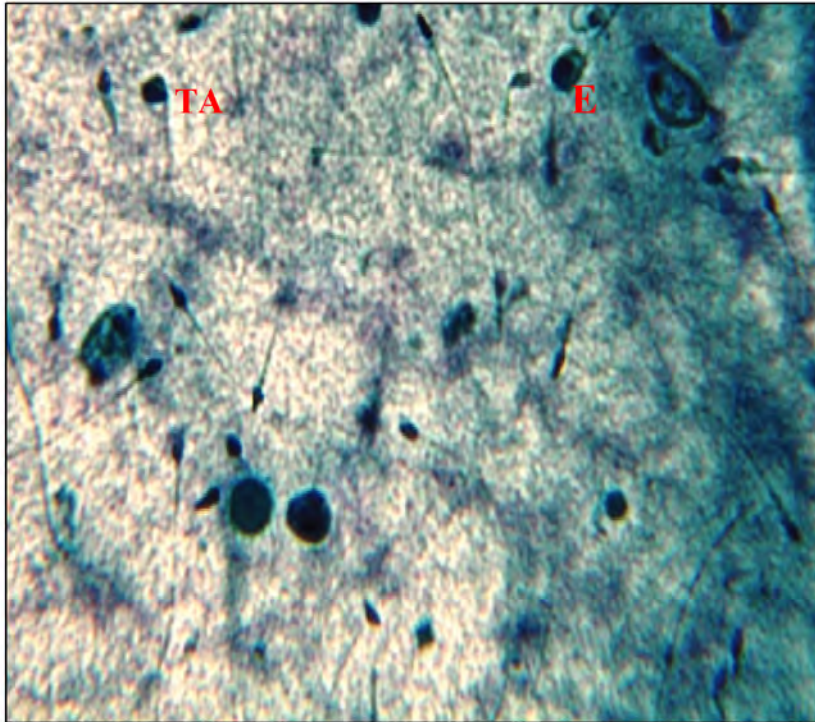
**Figure.25** : Spermocytogramme (x100).

(TL : Tête en lyse)

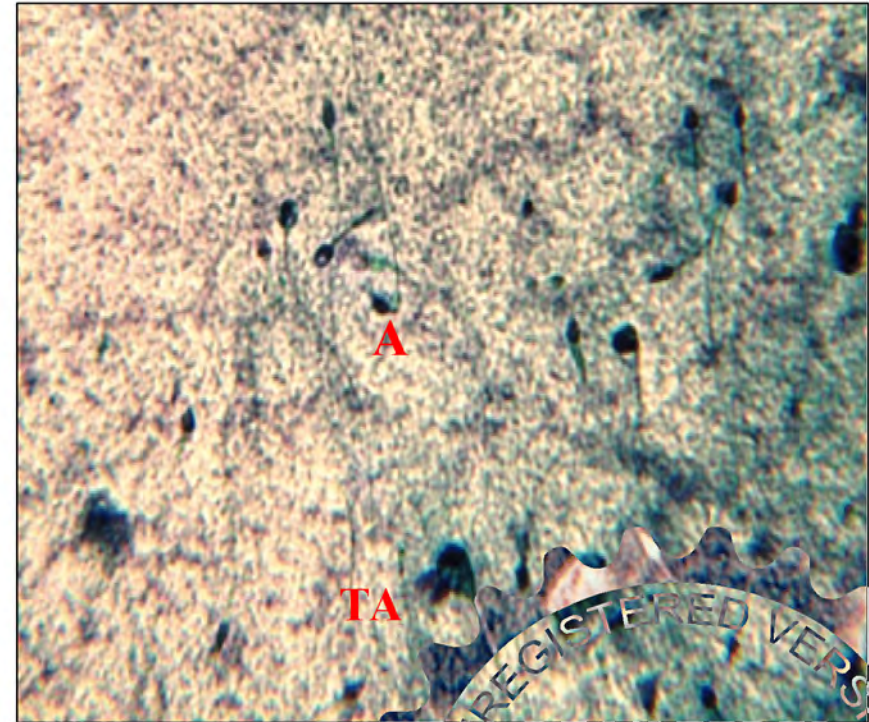
(FE: flagelle enroulé).

(FA : flagelle absent)





**Figure.26** :Spermocytogramme (x40) (FE: flagelle enroulé).  
(TA : tête anormale).



**Figure.27** : Spermocytogramme (x40) (TA : tête anormale).  
(A : angulation).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

**Tableau.25** : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients ayant un spermocytogramme normal.

Variables	n	x	s	x min - x max
Age	75	34,840	8,336	21,000 - 57,000
Volume	75	2,919	1,319	0,70 - 8,000
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	75	82,41	83,97	15,20 - 492,00
Mobilité normale	75	11,76	11,55	0,00 - 70,00
Mobilité diminuée	75	33,25	12,64	0,00 - 63,00
Mobilité nulle	75	53,45	16,77	0,00 - 81,00
Vitalité	75	71,72	16,92	0,00 - 90,00
Formes typiques	75	72,60	14,60	62,00- 85,00

La recherche de corrélation entre les différents paramètres spermiques des spermogrammes des 75 patients dont le spermogramme est revenu correct (absence de tératozoospermie) ont permis de constater ce qui suit (tableau.26).

- Une corrélation très hautement significative entre l'âge des patients et le volume du sperme avec  $p = 0,005$  et  $r = - 0,322$ .
- Une corrélation significative ( $p = 0,037$ ) entre la mobilité diminuée et la concentration en spermatozoïdes avec  $r = - 0,241$ .
- Et une corrélation très hautement significative  $p = 0,009$  entre la vitalité des spermatozoïdes et le volume du sperme avec  $r = - 0,300$ .
- Une corrélation significative entre la mobilité nulle des spermatozoïdes et l'âge des patients ( $p = 0,027$  et  $r = - 0,256$ ). Ainsi qu'entre ce type de mobilité et le volume du sperme ( $p = 0,027$  et  $r = 0,256$ ).
- Une corrélation significative entre la vitalité et la numération en spermatozoïdes avec  $p = 0,067$  et  $r = - 0,213$ , ainsi qu'entre la vitalité et la mobilité normale avec  $p = 0,011$  et  $r = 0,292$ . Cette corrélation est très hautement significative ( $p = 0,000$ ) entre la vitalité et la mobilité diminuée ( $r = 0,471$ ).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

**Tableau.26:** Matrice de corrélation de **Pearson** des

Caractéristiques du sperme prises deux à deux des patients qui ont bénéficié d'un spermocytogramme.

(Valeurs du coefficient de corrélation en gras, valeurs de p entre parenthèses et valeurs significatives de p entre parenthèses et en rouge).

Variables	Age	Volume	Nombre de spermatozoïdes	Mobilité normale	Mobilité diminuée	Mobilité nulle	Vitalité	Formes typiques
Age	<b>1</b>							
Volume	<b>-0,322</b> <b>(0,005)</b> <b>**</b>	<b>1</b>						
Nombre de spermatozoïdes en M/ml	<b>-0,133</b> <b>(0,256)</b>	<b>0,162</b> <b>(0,165)</b>	<b>1</b>					
Mobilité normale	<b>0,148</b> <b>(0,206)</b>	<b>-0,218</b> <b>(0,060)</b>	<b>0,160</b> <b>(0,170)</b>	<b>1</b>				
Mobilité diminuée	<b>0,050</b> <b>(0,672)</b>	<b>-0,136</b> <b>(0,244)</b>	<b>-0,241</b> <b>(0,037)</b> <b>*</b>	<b>-0,092</b> <b>(0,431)</b>	<b>1</b>			
Mobilité nulle	<b>-0,256</b> <b>(0,027)</b> <b>*</b>	<b>0,272</b> <b>(0,018)</b> <b>*</b>	<b>0,157</b> <b>(0,178)</b>	<b>-0,524</b> <b>(0,000)</b> <b>***</b>	<b>-0,492</b> <b>(0,000)</b> <b>***</b>	<b>1</b>		
Vitalité	<b>0,097</b> <b>(0,409)</b>	<b>-0,300</b> <b>(0,009)</b> <b>**</b>	<b>-0,213</b> <b>(0,067)</b> <b>*</b>	<b>0,292</b> <b>(0,011)</b> <b>*</b>	<b>0,471</b> <b>(0,000)</b> <b>***</b>	<b>-0,226</b> <b>(0,051)</b>	<b>1</b>	
Formes typiques	<b>-0,082</b> <b>(0,483)</b>	<b>-0,062</b> <b>(0,599)</b>	<b>-0,096</b> <b>(0,413)</b>	<b>0,145</b> <b>(0,213)</b>	<b>0,067</b> <b>(0,567)</b>	<b>-0,059</b> <b>(0,617)</b>	<b>0,130</b> <b>(0,263)</b>	<b>1</b>

Si  $p \geq \alpha = 0.05$  il n'existe pas de corrélation entre les deux variables

Si  $p \leq \alpha = 0.05$  il existe une corrélation significative entre les deux variables (\*)

Si  $p \leq \alpha = 0.01$  il existe une corrélation hautement significative entre les deux variables (\*\*)

Si  $p \leq \alpha = 0.001$  il existe une corrélation très hautement significative entre les deux variables (\*\*\*)



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

### IV. DISCUSSION

L'exploration biologique de la fertilité masculine est basée sur l'étude du sperme qui permet d'apprécier l'ensemble des événements qui se produisent depuis le démarrage de la spermatogenèse jusqu'à l'éjaculation (30).

Le spermogramme-spermocytogramme reste l'examen incontournable pratiqué en première intention lors de l'exploration de l'infertilité masculine. Cependant, il ne peut être informatif que lorsqu'il est interprété dans le plus large contexte de l'histoire du patient et de son dossier clinique (37).

Bien qu'il n'existe pas chez l'homme de limites physiologiques aux fonctions de reproduction, de multiples causes bien souvent intriquées sont susceptibles d'altérer avec le vieillissement la fertilité masculine (9).

MacLeod en 1953 avait constaté une augmentation du délai de concevoir en fonction de l'âge masculin, sans toutefois tenir compte de l'âge de la femme. De plus, plusieurs études dans le même sens malgré qu'elles comportent des biais prouvent qu'il est très plausible de soutenir que la fertilité masculine diminue avec l'âge tout au moins entre 30 et 60 ans (42).

Une étude réalisée par Belonoschkin (1954) sur les cadavres a révélé l'existence d'une azoospermie chez 31% des sexagénaires, 41% des septagénaires et 52% des octogénaires (42).

Pour ces raisons, l'étude de la relation entre l'âge des patients et la fertilité semble intéressante, cependant elle pose des problèmes méthodologiques difficiles car on ne peut évaluer le rôle de l'âge sur la composante masculine de la fertilité des couples sans tenir compte des autres facteurs de cette fertilité comme l'âge de la conjointe, et l'évaluation de la fréquence des rapports sexuels.

Etudier l'évolution des caractéristiques du sperme chez les 403 patients en fonction de l'âge est l'un des moyens permettant d'analyser indirectement l'impact de l'âge sur la fertilité de l'homme dans notre échantillon.

Dans ce sens, l'étude de la liaison entre les caractéristiques de sperme et l'âge n'a pas montré de différences, rejoignant ainsi les résultats obtenus par d'autres études (9) cependant, notre analyse statistique révèle une corrélation très hautement significative entre l'âge et le volume du sperme avec  $p = 0,001$  et  $r = -0,171$ .





## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

De même, une corrélation hautement significative entre l'âge et le volume du sperme est retrouvée lors de l'étude de liaison entre les caractéristiques du sperme et l'âge chez les 75 patients dont le spermocytogramme est normal (avec  $p = 0,005$  et  $r = -0,322$ ).

La répartition de notre échantillon en classes d'âge de 5 ans et la comparaison des paramètres spermiques n'a pas montré de corrélation entre l'âge et ces paramètres dans la tranche de 31 à 35 ans et à partir de l'âge de 41 ans

Des résultats comparables ont été obtenus par d'autres études (42) mais pour toutes les classes d'âge.

Cependant, on a retrouvé une corrélation significative ( $p=0,014$ ) entre l'âge des patients de moins de 25 ans et le volume du sperme mais cette fois ci avec  $r = 0,362$  ce qui laisse déduire que plus l'âge du patient se rapproche de 25 ans, plus le volume du sperme augmente et vice versa.

Par contre la mobilité normale des spermatozoïdes est très hautement corrélée avec l'âge lorsqu'il est inférieur à 25 ans mais avec  $r = -0,492$ .

Une corrélation significative entre la concentration du sperme en spermatozoïdes et l'âge des patients entre 26 et 30 ans et 36 et 40 ans a été retrouvée avec  $r = -0,331$  dans la première classe et  $r = 0,210$  dans la deuxième.

Dans ce contexte, il convient de citer que MacLeod *et al.* ont rapporté une diminution de la mobilité des spermatozoïdes avec l'âge et Schuartz *et al.* (1983) n'ont pas retrouvé de différence en ce qui concerne les valeurs moyennes de la concentration en spermatozoïdes ni du volume de l'éjaculat chez des patients dont est entre 20 et 50 ans, mais il ont observé des variations significatives du pourcentage de formes normales et du pourcentage de formes mobiles avec l'âge, celles-ci atteignent un maximum entre 25 et 35 ans puis décroissent chez les hommes plus âgés (9, 42).

Certaines études (9) rapportent qu'entre 20 et 50/60 ans les paramètres essentiels du spermogramme semblent en moyenne indépendants de l'âge ce qui permet de penser que la qualité de l'éjaculat est conservée jusqu'à 50 à 60 ans. Par contre, dans notre échantillon, la comparaison des valeurs moyennes des paramètres spermiques par classes d'âge retrouve une différence hautement significative ( $p=0,008$ ) du volume du sperme entre ces classes. La



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

détermination des classes d'âge où le volume du sperme se rapproche peut être réalisée par un test de Tukey.

Finalement, il convient de souligner que le biais de recrutement de la population étudiée, un grand étalement des valeurs pour un âge donné, le faible effectif de patients dans certaines classes d'âge peuvent expliquer l'absence de fluctuations des autres paramètres spermiques en dehors du volume.

La valeur normale du volume du sperme doit être prise en considération car elle permet de calculer le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat qui est un paramètre définissant une éventuelle atteinte de la spermatogenèse en fonction de la concentration observée (55).

L'hypospermie correspond soit aux perturbations du réflexe d'éjaculation aboutissant à une éjaculation rétrograde partielle soit à une atteinte anatomique et fonctionnelle des glandes et voies séminales, de ce fait elle peut être isolée ou associée à d'autres anomalies spermiques; oligozoospermie, asthénozoospermie, tératozoospermie voire même une azoospermie (59).

Par contre, l'hyperspermie ne doit pas être considérée comme pathologique mais témoigne seulement d'une hypersécrétion des vésicules séminales susceptible de donner une oligozoospermie dite de dilution alors que le nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat n'est pas anormalement abaissé (32).

En concordance avec les résultats des autres travaux (9) nous n'avons pas décelé de corrélation entre le volume de l'éjaculat et la concentration en spermatozoïdes, la mobilité normale, diminuée et la vitalité dans l'échantillon de 403 patients, alors que l'analyse des résultats des patients dont l'âge est inférieur à 25 ans révèle une corrélation significative ( $p=0.025$  et  $r = 0.334$ ) entre le volume du sperme et la concentration en spermatozoïdes ce qui ne rejoint pas les résultats publiés (32) et peut être lié aux biais d'échantillonnage, alors que la corrélation significative entre la mobilité nulle dans l'heure qui suit l'éjaculation et le volume du sperme dans l'échantillon de spermogrammes dont les spermocytogrammes sont normaux avec  $p = 0,018$  et  $r = 0.272$  est plausible si on note que l'asthénozoospermie est observée en cas d'oligozoospermie (17) elle-même retrouvée dans les cas d'hyperspermie.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Les études de la mobilité immédiate des spermatozoïdes et de la perte de mobilité 6 heures après l'éjaculation ont permis de distinguer les asthénozoospermies immédiates traduisant un dysfonctionnement testiculaire et/ou prostatique et celles progressives surtout liées à une atteinte vésiculaire (17).

Les anomalies numériques et la tératozoospermie indiquent une anomalie du fonctionnement testiculaire, car le spermatozoïde acquiert son appareil locomoteur dans le testicule et sa mobilité durant la traversée de la tête de l'épididyme et ce n'est qu'au moment de l'éjaculation qu'il entre en contact avec les sécrétions annexes (17).

La mobilité à l'éjaculation acquise dans la tête de l'épididyme est de ce fait un reflet de la fonction testiculaire, elle est réduite en cas de tératozoospermie et d'oligozoospermie importante. Ainsi, les cas d'oligozoospermie sont rarement isolés et sont souvent associés avec une asthénozoospermie et/ou une tératozoospermie.

Ces données sont vérifiées dans notre analyse des paramètres spermiques des 403 patients qui révèle une corrélation très hautement significative ( $P = 0,000$  et  $r = 0,233$ ) entre la concentration en spermatozoïdes et leur mobilité normale.

Des résultats semblables sont également retrouvés dans les diverses classes d'âges ainsi que dans le tableau de corrélation des paramètres spermiques des spermogrammes avec spermocytogramme normal.

Aussi, il est impératif de prendre soin d'évaluer le pourcentage de nécrozoospermie de façon à éliminer une absence de mobilité due à une absence de vitalité des spermatozoïdes (5, 37), car l'asthénozoospermie peut traduire que beaucoup de spermatozoïdes sont morts puisqu'un spermatozoïde mobile est un spermatozoïde vivant tandis qu'un spermatozoïde immobile n'est pas forcément mort (55).

Ces données sont également vérifiées car dans notre échantillon de 403 patients la vitalité est non seulement très hautement corrélée avec la mobilité normale et diminuée mais également avec la mobilité nulle (avec  $p = 0,000$  pour les 3 paramètres et  $r$  égal respectivement à 0,419, 0,649, 0,313).

D'autres travaux (9) ont également mis en évidence une corrélation significative entre la numération totale en formes mobiles et typiques avec la concentration en spermatozoïdes et le



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

pourcentage de tératozoospermie. Nos résultats montrent que la vitalité est très fortement corrélée avec la concentration en spermatozoïdes ( $p = 0,000$ ,  $r = 0,203$ ).

L'oligozoospermie ou oligoasthénotératozoospermie (OAT) est un tableau biologique souvent observé chez les hommes inféconds (51). On parle d'OAT car l'oligozoospermie est rarement isolée et souvent associée avec une asthénozoospermie et/ou une tératozoospermie (5). L'anamnèse révèle des antécédents infectieux d'orchite, de cryptorchidie, de cure chirurgicale d'hydrocèle ou de hernie inguinale, facteurs potentiels d'OAT. Ces antécédents sont associés cliniquement à une varicocèle possible (51).

154 malades de notre échantillon rapportent un ou plus des antécédents sus décrits, la concentration moyenne en spermatozoïdes est de 68,07 millions de spermatozoïdes par ml de sperme avec une valeur maximale de 492 millions et minimale de 0 million par ml.

Si cette numération moyenne ne révèle pas d'oligozoospermie, la numération moyenne de formes immobiles dépasse 50% (51,58%) ce qui permet de déduire l'existence d'une asthénozoospermie moyenne avec une mobilité normale et progressive inférieure à 50%.

Seul 15% à 20% des hommes qui présentent une varicocèle consultent pour infertilité (78). Au fait, la varicocèle est plus souvent notée chez les sujets inféconds que chez les sujets féconds (62).

De nombreuses études ont montré un effet délétère de la varicocèle sur la spermatogenèse avec en particulier une diminution de la densité des spermatozoïdes (oligozoospermie) voire une azoospermie et une diminution des formes mobiles (asthénozoospermie), une tératozoospermie (18), ou une oligosthérotératozoospermie (5, 34, 55, 78).

Dans notre étude, 57 patients rapportent la notion de varicocèle (antécédent, varicocèle maladie, varicocèle traitée chirurgicalement) dont l'âge moyen est de 32,03 ans avec des extrêmes allant de 17 à 53 ans, il dépasse l'âge moyen de patients rapporté dans certaines séries (34).

On rapporte que les perturbations du spermogramme sont moins sévères dans les tranches d'âge jeunes (34) et qu'elles s'estiment nettement après traitement chirurgical (6, 55) ou



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

après scléroembolisation même en cas d'oligozoospermie sévère inférieure à 1 million de spermatozoïdes par ml de sperme (78).

La quasi-totalité de nos patients se sont présentés pour un spermogramme en préopératoire, mais la durée d'évolution de la varicocèle n'a pas été précisée pour certains d'entre eux.

La varicocèle est prédominante à gauche dans notre série de patients, elle est responsable d'une numération moyenne de 73,70 millions de spermatozoïdes par ml avec des extrêmes variant entre l'azoospermie à 0M de spermatozoïdes /ml et la polyzoospermie à 472 M de spermatozoïdes /ml. Cette valeur moyenne se rapproche des valeurs rapportées dans les séries publiées (6) si on prend en considération que certains patients rapportant un antécédent de varicocèle traitée ont été inclus.

L'asthénozoospermie chez ces patients est également vérifiée car le pourcentage moyen de formes mobiles est de 47,77% (mobilité normale progressive).

L'infection est-elle responsable de stérilité ?

Il semble que les hommes infertiles possèdent un pourcentage élevé de leucocytes dans le sperme qui ont un effet délétère sur le mouvement des gamètes et la pénétration dans l'ovocyte (5).

Le sperme est un liquide physiologiquement stérile qui peut parfois s'infecter (55).

Les antécédents d'infection de l'appareil génital (épididymites, orchites, prostatites, infection urinaires, urétrite... etc.) représentent 20 à 25% des cas d'infertilité masculine lors des bilans de la procréation assistée. Ce chiffre est vraisemblablement sous évalué car la pathologie asymptomatique à Chlamydia trachomatis représente 40% des urétrites et des épидидymites de l'adulte (7).

Parmi les 403 patients de notre échantillon, 65 d'entre eux rapportent la notion d'une infection génitale. Les patients présentant une infection asymptomatique à Chlamydia n'ont pas été pris en considération, malgré qu'il s'agisse d'une cause fréquente d'infertilité du couple (2), mais qui n'a pas de retentissement sur les valeurs moyennes des paramètres du spermogramme par contre elle en a sur le tractus génital dont les remaniements importants s'expriment par une oligozoospermie (2, 7).

Certains paramètres du spermogramme et du spermocytogramme orientent vers une infection : modification du volume de l'éjaculat ou hyperspermie (1, 5, 7, 85), un pH basique



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

(5, 7, 35, 65), une leucospermie supérieure à 1 million de leucocytes par ml de sperme (65) quoique son absence n'élimine pas l'infection (2), l'oligozoospermie (5, 7), l'asthénozoospermie (1, 35, 65), la nécrozoospermie (1), un nombre de cellules élevées rondes (1) et de flagelles enroulés (1, 5, 7, 35) à côté des modifications des paramètres biochimiques du sperme (5, 7).

L'âge moyen de 65 patients est de 35,08 ans avec des extrêmes de 17 ans et de 75 ans, le volume moyen du sperme est de 2,82 ml. La valeur moyenne du nombre de spermatozoïdes est de 66,91 millions avec des extrêmes à 0 million de spermatozoïdes par ml (azoospermie) et de 300 millions de spermatozoïdes par ml (polyzoospermie). Cette azoospermie peut être expliquée par un phénomène infectieux sévère qui peut être réversible (5).

Ainsi, il est impératif de traiter ces infections car la présence chronique des germes dans les voies génitales s'accompagne d'une augmentation des radicaux libres entraînant une altération du nombre, de la vitalité et de la mobilité des spermatozoïdes ainsi que de leur pouvoir fécondant (7, 15), ceci est vérifié car dans notre échantillon on retrouve une valeur moyenne de formes immobiles dépassant les 50% (52,95) ce qui reflète une asthénozoospermie prédominante avec une numération moyenne des formes mobiles inférieure à 50% ainsi qu'une nécrozoospermie avec une vitalité moyenne de 67,62% inférieure aux normes de l'OMS malgré l'existence de formes dont la vitalité atteint 90%.

Ces manifestations s'expliquent par les modifications profondes des spermatozoïdes à cause des leucocytes par l'intermédiaire des dérivés actifs de l'oxygène ROS peroxydant les lipides insaturés constituant l'essentiel des membranes des spermatozoïdes (7).

En dehors de toutes ces informations fournies par le spermogramme - spermocytogramme et malgré qu'il soit la pierre angulaire de l'évaluation de l'infertilité masculine, il est impossible d'établir grâce à cet examen des anomalies permettant de parler de sperme infécond car des valeurs seuils des variables spermaticques déterminées auparavant pour discriminer entre les couples fertiles et infertiles ont été largement critiquées grâce aux résultats obtenus par fécondation in vitro d'autant plus qu'une excellente fertilité féminine peut compenser un trouble spermiologique d'origine masculine (37).



**Chapitre. 3 :**

**Étude génétique des infertilités masculines**



# LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

## I. INTRODUCTION

La fertilité est une fonction complexe mettant en jeu une multitude de mécanismes cellulaires et métaboliques. Cette mécanique est inscrite dans nos gènes régulant les différentes étapes de la méiose, la gamétogenèse et la fécondation.

L'exploration génétique de toute infertilité masculine inexplicée n'est jamais de première intention, mais elle vient plutôt compléter un faisceau d'arguments cliniques et biologiques particulièrement endocrinien (38).

Cette exploration génétique qui sollicite un cytogénéticien, un généticien moléculaire et un clinicien, se résume en trois étapes.

- L'exploration anamnestique à la recherche d'antécédents familiaux.
- Un bilan clinique général.
- Une exploration biologique chromosomique et moléculaire.

Dans cette partie on insiste sur l'anamnèse qui permet d'apporter des informations importantes.

### 1. L'enquête familiale

Les infertilités génétiques ne sont pas forcément familiales mais les antécédents familiaux d'infertilité ou de pathologie génétique familiale doivent inciter à s'interroger sur la possibilité d'une relation avec l'infertilité observée (38).

#### 1.1. Les couples infertiles dans la famille

Les germains (apparentés au 1er degré) des sujets stériles sont eux-mêmes le plus souvent sans descendance lorsqu'ils sont de même sexe car il a été rapporté que les frères des hommes dont le sperme est déficient : moins de deux millions de spermatozoïdes par ml sont plus souvent infertiles que les témoins (38).

D'autres arguments sur le rôle familial peuvent être cités (38).

- 16% des frères des sujets dont le sperme est déficient sont infertiles.
- Les frères des hommes stériles ont en moyenne des spermatozoïdes moins bons que ceux des sujets fertiles de la population générale.
- Lorsque plusieurs sujets sont touchés dans la même famille, la nature de leur infertilité est habituellement identique: identité donnée par les caractéristiques des spermatozoïdes de frères stériles.





## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

### **1.2. La consanguinité**

Il est important de rechercher si le patient est issu d'un homme et d'une femme apparentés. Malgré que la consanguinité des parents ne puisse pas constituer une preuve de l'origine génétique d'une infertilité, son existence renforce l'hypothèse de la nature génétique autosomique récessive de l'affection (AT).

### **1.3. Autres antécédents génétiques**

Il importe de rechercher des maladies génétiques, un handicap physique ou mental, une puberté précoce ou tardive, des anomalies chromosomiques familiales, des fausses couches répétées ... etc.

### **2. Recherche de signes rentrant dans le cadre de grands syndromes**

Dans un nombre important des cas, l'infertilité rentre dans un cortège de symptômes qui peuvent la rattacher à une affection connue éventuellement génétique.



# LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

## **II. MATERIEL ET METHODES**

### **1. Patients**

Le volet génétique de ce travail consiste en une étude prospective concernant les hommes infertiles qui se sont présentés au laboratoire de cytogénétique du CHU Ibn Rochd à Annaba orientés par leurs médecins traitants (gynécologue ou endocrinologue) pour une éventuelle analyse du caryotype.

Chaque malade a subi un interrogatoire minutieux permettant ainsi de remplir une fiche de renseignements servant d'observation.

Les autres examens complémentaires tels que: les dosages hormonaux ont été déjà effectués dans les laboratoires spécialisés, par contre le spermogramme est réalisé au laboratoire de cytogénétique si le malade n'en possède pas.

### **2. Critères d'inclusion**

Etant notre première étude sur les aspects génétiques des infertilités masculines, nous avons tenté de caractériser cette maladie. Ainsi, l'étude du caryotype concerne tout homme infertile présentant une oligozoospermie sévère ou une azoospermie comme le dictent les consensus actuels (55).

### **3. Durée d'étude**

Notre étude s'est étalée sur une année, du mois de septembre 2007 au mois de septembre 2008.

## **4. Matériel et réactifs**

### **4.1. Matériel**

- Tubes coniques de culture jetables.
- Tubes de centrifugation jetables.
- Pipettes graduées de 50 ml.
- Micropipette autoclavable.
- Pipettes Pasteur.
- Pissette de 500 ml.
- Hotte à flux laminaire horizontal (Holten Lamin Air).
- Bec benzène.
- Réfrigérateur à 4°C.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Centrifugeuse à grande vitesse.

Balance.

Agitateur: vortex (vertex Velp ®).

Incubateur pour culture cellulaire.

Etuve avec pression de CO<sub>2</sub> modulable.

Lames et lamelles.

Crayon muni de diamant pour marquer les lames.

Papier Joseph.

Portoir.

Microscope optique pour observation des lames (Leica®).

Photomicroscope (Zeiss®).

### **4.2. Réactifs**

#### **4.2.1. Pour la culture cellulaire**

Milieu de culture RPMI 1640 avec L - Glutamine stabilisée et NaHCO<sub>3</sub> (2g/l) (REF: CM1RPM08-01) 500 ml.

Sérum de veau fœtal SVF (REF: CBVVNN00-0U) 100ml.

PHA C (phytohémmagglutinine C) (REF: CCHPH00-0M) 10ml.

Héparinate sodique 25000 UI/ml (biologie Itali labo).

Streptomycine (sulfaté équivalent de 1g streptomycin base) (Ningbo china).

Pénicilline 1.000.000 UI (Sandoz®).

Eau distillée pour préparation injectable.

#### **4.2.2. Réactifs pour manipulation du carvotype**

Colcemid: colchicine 4µg/ml (REF: CCH CI-C00-09).

KCl à 5,6 g/l.

Acide acétique glacial.

Méthanol absolu.

Giemsa.

L'huile de cèdre (huile pour immersion).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

### 5. Méthodologie

#### 5.1. Principe de l'analyse cytogénétique

Consiste en l'obtention d'un caryotype standard sur prélèvements sanguins d'hommes infertiles permettant uniquement la révélation des anomalies chromosomiques de nombre.

#### 5.2. Prélèvement

Consiste en un prélèvement chez un patient à jeun de sang veineux grâce à une seringue préalablement héparinée (héparinate de sodium).

La quantité de sang minimale nécessaire est de 2,5 ml (prélèvement stérile). Le prélèvement doit être identifié.

Il importe de le faire au sein du laboratoire de cytogénétique de préférence la matinée afin de pouvoir lancer la culture le jour même.

Si la culture ne peut se faire le jour même du prélèvement, ce dernier peut être conservé à +4°C et ensemencé le lendemain.

Il est important de signaler la nécessité de conserver les prélèvements au réfrigérateur à +4°C (24) jusqu'à l'obtention du résultat (pendant une semaine afin de permettre de relancer une nouvelle culture si la première ne donne pas de résultats).

#### 5.3. Mise en culture

Le sang est mis en culture dans un milieu de culture enrichi auquel on ajoute un mitogène (phytohémagglutinine C), ce dernier va stimuler les lymphocytes et les transformer en lymphoblastes qui vont reprendre leur division cellulaire. Le but est d'obtenir un nombre suffisant de mitose après traitement des cultures (24).

Pour chaque patient on prépare:

Un flacon de culture (tube conique stérile) contenant dans l'ordre:

5 à 7 ml de milieu RPMI 1640.

02 gouttes de streptomycine et 02 gouttes de pénicilline reconstituées.

1 à 2 ml de SVF et 2 gouttes de (PHAC) (100 µl).

Le flacon est finalement ensemencé par 7 à 8 gouttes de sang.

Le contenu des tubes est mélangé par retournement doux, puis ils sont placés dans le portoir et mis dans l'étuve à 37°C et 5% de CO<sub>2</sub> dans une position horizontale avec la plus petite



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

inclinaison afin d'augmenter la surface d'échange des cellules avec le milieu de culture (24). Les tubes doivent être agités au moins une fois par jour (24) (tous les soirs) par retournement du portoir. On laisse incuber pendant 72h ce qui est équivalent d'une culture de 3 jours.

### **5.4. Arrêt de la division cellulaire avec la colcemid**

À la 72<sup>ème</sup> heure de culture, on procède au blocage des mitoses, qui consiste à mettre dans chaque tube 02 gouttes de colchicine dosée à 4µg/ml (Soit 100 µl de colchicine).

On remet le mélange en suspension c'est-à-dire, on homogénéise par retournement doux plusieurs fois puis on replace les tubes dans l'étuve à 37° C pendant 04 heures

### **5.5. Le choc hypotonique**

#### **5.5.1. Préparation du choc hypotonique**

Il doit être préparé au minimum une demi-heure à 1 heure d'avance. On prévoit 10 ml de choc par tube.

Notre solution consiste à diluer 0,56 g de KCL (préalablement pesés) dans 100 ml d'eau distillée dans un flacon en verre stérile.

#### **5.5.2. Traitement**

Au bout de 4 heures, on retire les tubes de culture de l'étuve. On homogénéise le contenu de chaque flacon et on le transvase dans des tubes de centrifugation.

On centrifuge pendant 10 mn à 800 tours à la température ambiante.

Le surnageant est aspiré par la suite grâce à des pipettes pasteurs munies d'une petite pompe à vide. On ne laisse que 2 ml de milieu au dessus du culot qui est homogénéisé et remis en suspension sur le vortex.

La solution de choc préchauffée est rajoutée au début goutte à goutte à la pipette Pasteur en agitant constamment le tube sur vortex ou en mélangeant simplement le contenu grâce à une autre pipette Pasteur muni d'une pompe à vide.

Le contenu des tubes est remis en suspension puis ils sont étuvés pendant 10 mn à 37°C

On utilise dans chaque tube 5 à 6 ml de solution de choc ce qui fait 10 ml de choc hypotonique par tube de culture.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

### **5.6. Fixation**

Le fixateur est préparé une demi-heure d'avance. Il consiste en un mélange de 3 volumes de méthanol et d'un volume d'acide acétique glacial dans un flacon propre et sec en verre avec un bouchon en bakélite.

On prévoit 30 ml de fixateur par tube de culture pour les trois fixations.

Quand les 10 mn s'écoulent, les tubes sont retirés de l'étuve, centrifugés pendant 10 mn à 800 tours par mn. On aspire le surnageant et on laisse la zone floue qui représente le culot cellulaire.

#### ✓ **1<sup>ère</sup> fixation**

On ajoute dans chaque tube les premières gouttes de fixateur goutte à goutte en agitant constamment jusqu'à dissoudre le culot cellulaire. Dès que la couleur du culot vire au brun on complète jusqu'à 5ml. On aura 10 ml de fixateur dans chaque tube de culture.

Les tubes sont laissés dans le portoir à T° ambiante pendant 20 mn.

#### ✓ **2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> fixation**

Il s'agit d'un simple rinçage au fixateur. Le contenu des tubes est remis en suspension par retournement, centrifugé à 800 tours par mn pendant 10 mn.

On enlève le surnageant et on laisse 0,5 à 1 ml de fixateur afin de dissoudre le culot cellulaire.

On procède à l'ajout du fixateur de la même manière que la 1<sup>ère</sup> fixation puis on centrifuge et on refait la même chose lors de la 3<sup>ème</sup> fixation.

### **5.7. Préparation et étalement des lames**

Après la dernière centrifugation on élimine le surnageant et on laisse une petite quantité de fixateur en fonction de la taille du culot.

Des lames histologiques prêtes à l'emploi sont marquées au coin.

Le culot cellulaire est remis en suspension par aspiration et refoulement doux à la pipette pasteur.

3 à 4 gouttes de cette suspension sont ensuite déposées sur chaque lame grâce à la pipette

Pasteur de telle sorte que toute la surface de la lame soit couverte.

On laisse sécher la lame sur papier ou par passages rapides de la lame sur le bec benzène.

Une lame est observée à blanc avant coloration sous microscope optique au grossissement 10 puis 40 afin d'évaluer la concentration des cellules et la qualité de l'étalement.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Quand la qualité optimale est obtenue, on étale 4 à 6 lames par patient à partir des 2 tubes ou d'un seul tube si le culot cellulaire est important.

Lorsque les culots sont très petits on étale moins de lames afin de pouvoir conserver un peu de suspension cellulaire.

Les culots restants sont gardés au congélateur sans les transvaser. On les jette une fois le résultat est remis au patient sauf les cas anormaux.

Si la qualité des étalements n'est pas bonne, on réétale le jour même ou au besoin on réensemence à partir du tube de sang qu'on a gardé à 4°C.

### **5.8. Coloration des lames**

#### **Préparation du colorant**

C'est une dilution de 6% à partir d'une solution Giemsa pure.

Les lames sont couvertes par le colorant et laissées à l'air libre pendant 15 à 20 mn voire 30mn. Une coloration prolongée altère les mitoses.

Par la suite, ce colorant est jeté et les lames sont rincées à l'eau du robinet, asséchées doucement grâce au papier Josef pour éviter de gommer les plaques de mitose.

### **5.9. Observation des lames et interprétation**

L'observation des lames se fait au début sous microscope optique, les mitoses sont repérées grâce aux grossissements 10 puis 40.

Au grossissement 100, on utilise l'huile pour immersion et on note les repères concernant les plus belles mitoses qui répondent à la numération souhaitée et là où il n'y a pas de perte de chromosomes.

Sur l'ensemble des lames on identifie généralement 15 à 25 mitoses qu'on sélectionne pour l'analyse, et dont au minimum trois sont caryotypées.

Grâce aux repères des mitoses (métaphases) sélectionnées au microscope optique, des photographies sont prises au photomicroscope, et une fois développées, des photocopies avec un grossissement important sont faites pour faciliter un classement manuel d'au moins trois caryotypes.

En fonction de la taille et l'indice centromérique, des chromosomes on a sept groupes de chromosomes par ordre de taille décroissante de 1 à 22.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

- **Groupe A** grands métacentriques (chromosomes 1 et 3) et submétacentriques (chromosome 2).
- **Groupe B** grands submétacentriques (chromosomes 4 et 5).
- **Groupe C** moyens métacentriques et submétacentriques (chromosomes 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, X).
- **Groupe D** grands acrocentriques (chromosomes 13, 14, 15).
- **Groupe E** petits métacentriques ou submétacentriques (chromosomes 16, 17, 18).
- **Groupe F** tous petits métacentriques (chromosomes 19 et 20).
- **Groupe G** petits acrocentriques (chromosomes 21, 22, Y).

Ainsi, le caryotype du patient est établi, et le diagnostic d'un caryotype numériquement normal ou présentant des anomalies de nombre est posé.





# LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

## III. RESULTATS

### 1. Présentation des cas

#### Cas n°1

Il s'agit d'un homme âgé de 38 ans, le 7<sup>ème</sup> d'une fratrie de 10 enfants vivants et bien portants. Dans les antécédents familiaux il a 4 frères stériles. Son spermogramme est en faveur d'une azoospermie et son bilan hormonal révèle un taux de FSH et de LH élevé.

#### Cas n°2

Il s'agit d'un homme âgé de 32 ans, le 5<sup>ème</sup> d'une fratrie de 10 enfants vivants et bien portants. Dans les antécédents familiaux, il a un frère stérile. Son spermogramme est en faveur d'une azoospermie et son bilan hormonal en faveur d'un taux de FSH élevé, ceux de la testostérone et de la LH sont normaux.

#### Cas n°3

Il s'agit d'un homme âgé de 42 ans, issu d'un mariage consanguin, le 6<sup>ème</sup> d'une fratrie de 6 enfants vivants et bien portants, aux antécédents familiaux d'infertilité. Son 1er spermogramme est en faveur d'une azoospermie, le 2ème d'une oligozoospermie. Son bilan hormonal est normal en dehors d'un taux de prolactine élevé.

#### Cas n°4

Il s'agit d'un homme âgé de 26 ans, issu d'un mariage consanguin, le 10<sup>ème</sup> d'une fratrie de 10 enfants vivants et bien portants, sans antécédents familiaux particuliers. Sur le plan clinique il présente une hypotrophie testiculaire bilatérale. Son spermogramme est en faveur d'une azoospermie.

#### Cas n°5

Il s'agit d'un homme âgé de 37 ans, issu d'un mariage consanguin, le 8<sup>ème</sup> d'une fratrie de 8 enfants vivants et bien portants, sans antécédents familiaux particuliers. Il s'est présenté au laboratoire de cytogénétique pour une stérilité primaire de 10 ans. Sur le plan clinique il présente un hypogonadisme. Son spermogramme est en faveur d'une azoospermie, et son bilan hormonal en faveur d'un taux de FSH et de LH élevé.

#### Cas n°6

Il s'agit d'un homme âgé de 37 ans, le 2<sup>ème</sup> d'une fratrie de 4 enfants vivants et bien portants, aux antécédents familiaux d'infertilité. Sur le plan clinique il présente une



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

hypogonésie expliquée par un taux de testostérone bas et une azoospermie au spermogramme.

### Cas n°7

Il s'agit d'un homme âgé de 37ans, issu d'un mariage consanguin, le 3<sup>ème</sup> d'une fratrie de 5 enfants vivants et bien portants, sans antécédents familiaux particuliers, qui s'est présenté au laboratoire de cytogénétique pour une suspicion d'un syndrome de klinefelter.

### Cas n°8

Il s'agit d'un homme âgé de 32 ans, le 4<sup>ème</sup> d'une fratrie de 7 enfants vivants et bien portants, sans antécédents familiaux particuliers. Sur le plan clinique il présente une hypotrophie testiculaire bilatérale majeure et une varicocèle gauche. Son spermogramme est en faveur d'une azoospermie, et son bilan hormonal montre un taux de FSH et de LH élevé.

### Cas n° 9

Il s'agit d'un homme âgé de 33 ans, issu d'un mariage consanguin, le 2<sup>ème</sup> d'une fratrie de 6 enfants vivants et bien portants, sans antécédents familiaux particuliers. Sur le plan clinique il présente une atrophie testiculaire bilatérale, un petit pénis, une pilosité féminine et une gynécomastie. Son spermogramme est en faveur d'une azoospermie.

### Cas n°10

Il s'agit d'un homme âgé de 40ans, issu d'un mariage non consanguin, le 2<sup>ème</sup> d'une fratrie de 8 enfants vivants et bien portants, sans antécédents familiaux particuliers. Sur le plan clinique il présente une varicocèle et biologique une oligoasthénozoospermie sévère au spermogramme.

### Cas n°11

Il s'agit d'un homme âgé de 35 ans, issu d'un mariage non consanguin, le 4<sup>ème</sup> d'une fratrie de 8 enfants vivants et bien portants, sans antécédents familiaux particuliers. Sur le plan clinique il présente une varicocèle gauche, une azoospermie au spermogramme et un taux de FSH et de LH élevé.

### Cas n°12

Il s'agit d'un homme âgé de 33ans, issu d'un mariage non consanguin, le 5<sup>ème</sup> d'une fratrie de 8 enfants vivants et bien portants. Sur le plan clinique il présente une ectopie testiculaire. Son spermogramme est en faveur d'une azoospermie, et son bilan hormonal en faveur d'un taux de FSH et de LH élevé.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

### **Cas n°13**

Il s'agit d'un homme âgé de 32 ans, issu d'un mariage non consanguin, le 3<sup>ème</sup> d'une fratrie de 4 enfants vivants et bien portants, sans antécédents familiaux particuliers. Cliniquement, il présente une varicocèle gauche, et biologiquement une oligozoospermie sévère au spermogramme.

### **Cas n°14**

Il s'agit d'un homme âgé de 41ans, fils unique, issu d'un mariage non consanguin, sans antécédents familiaux particuliers qui s'est présenté pour une infertilité primaire. Son spermogramme est en faveur de la présence d'un ou de deux spermatozoïdes/champs dont la mobilité est nulle ou diminuée;(volume:1 ,5ml, pH bon). Son bilan hormonal est en faveur un taux de FSH élevé, de prolactine et de LH normaux.

### **Cas n°15**

Il s'agit d'un homme âgé de 28 ans, issu d'un mariage consanguin, le 1<sup>er</sup> d'une fratrie de 5 enfants vivants et bien portants, sans antécédents familiaux particuliers. Sur le plan clinique il présente un albinisme, son spermogramme est en faveur d'une azoospermie, et son bilan hormonal montre un taux de FSH et de LH élevé.

### **Cas n°16**

Il s'agit d'un homme âgé de 35 ans, issu d'un mariage non consanguin, le 5<sup>ème</sup> d'une fratrie de 10 enfants vivants et bien portants, sans antécédents familiaux particuliers, qui s'est présenté pour une stérilité primaire. Son bilan hormonal révèle un taux de FSH et de LH élevé.

### **Cas n°17**

Il s'agit d'un homme âgé de 37 ans, issu d'un mariage consanguin, le 3<sup>ème</sup> d'une fratrie de 6 enfants vivants et bien portants, sans antécédents familiaux particuliers. Il s'est présenté pour une stérilité primaire de 6 ans avec un taux de FSH et de LH normal.

### **Cas n°18**

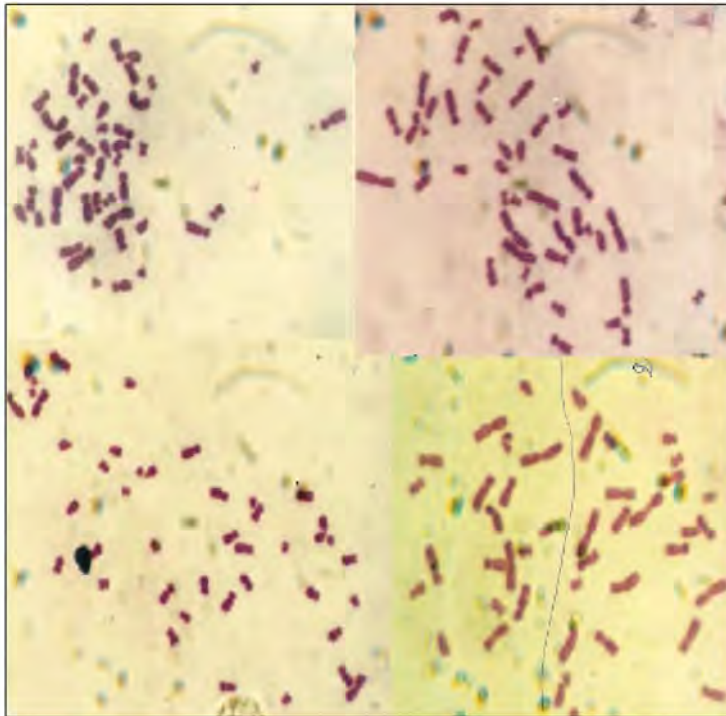
Il s'agit d'un homme âgé de 24 ans, issu d'un mariage consanguin, le 2<sup>ème</sup> d'une fratrie de 6 enfants vivants et bien portants, sans antécédents familiaux particuliers, qui s'est présenté pour une stérilité: pas d'éjaculat, suspicion d'un syndrome de klinefelter. Sur le plan clinique il présente une ectopie testiculaire, non développement des testicules et un impubérisme.



**2. Résultats de l'analyse cytogénétique**

**Cas n°1**

Patient présentant une azoospermie avec un taux de FSH et de LH élevé. Son caryotype est revenu numériquement normal avec une formule 46, XY.

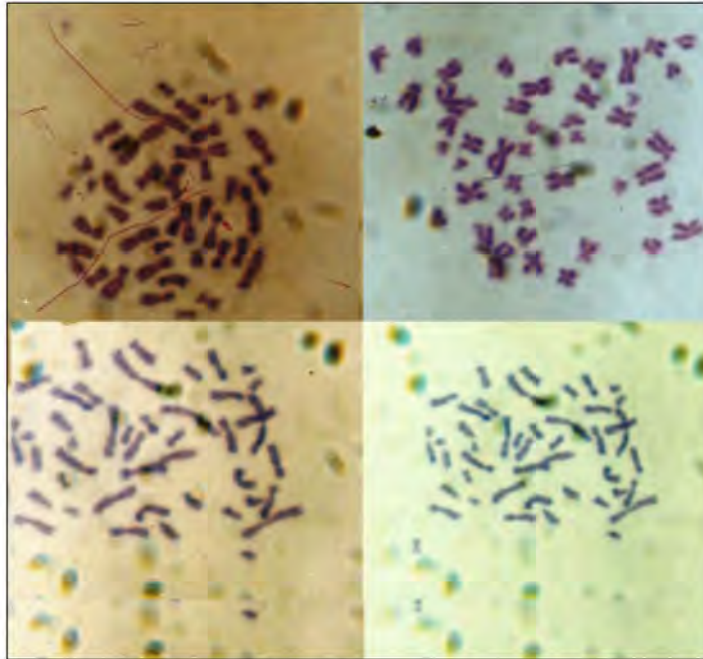


**Figure.28 :** Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°01).



### Cas n°2

Patient présentant une azoospermie au spermogramme, des taux normaux de testostérone et de LH et un taux de FSH élevé.  
Son caryotype est numériquement normal avec une formule 46, XY.



**Figure.29** : Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°02)



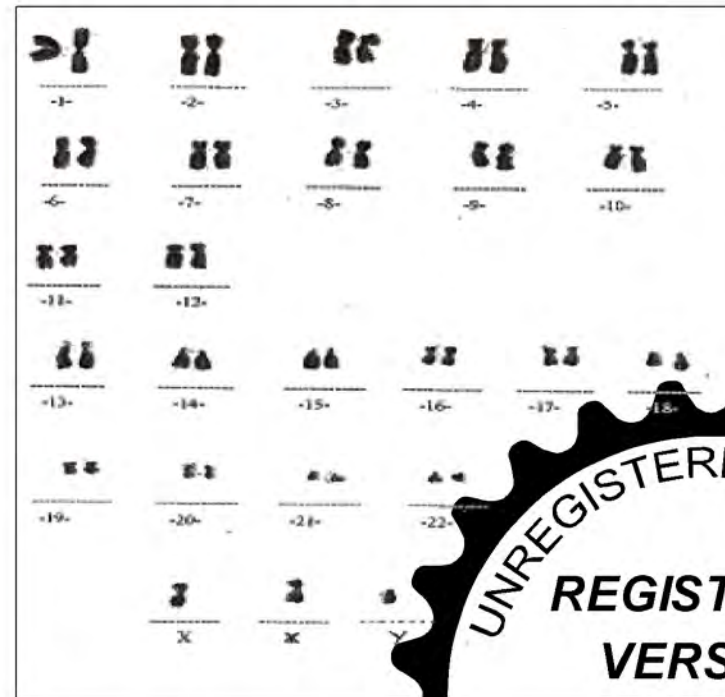
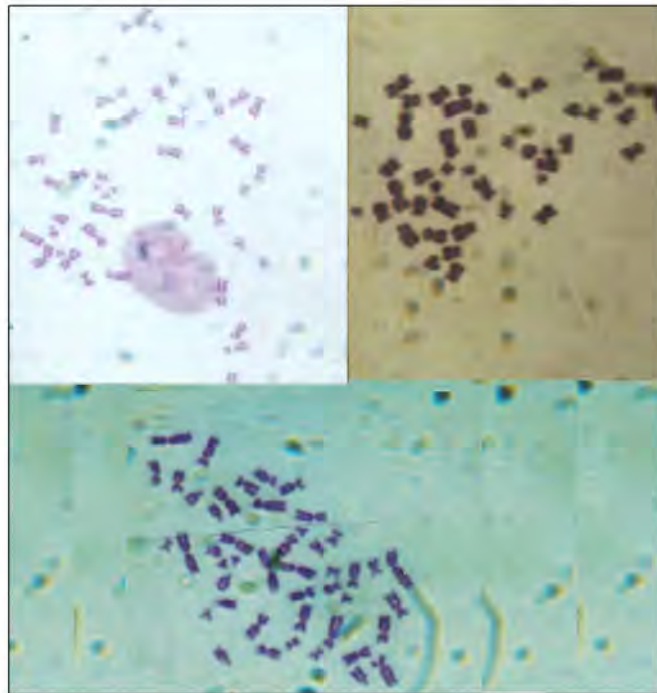
## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

### Cas n°3

Patient présentant une azoospermie au premier spermogramme, et une oligozoospermie au second, avec un bilan hormonal normal en dehors d'un taux de prolactine élevé. Son caryotype est numériquement normal 46,XY.

### Cas n°4

Syndrome de Klinefelter clinique et biologique, fait d'une hypotrophie testiculaire bilatérale, une azoospermie au spermogramme et un caryotype 47, XXY.



**Figure.30** : Syndrome de Klinefelter 47, XXY (x100) (Cas n°04).

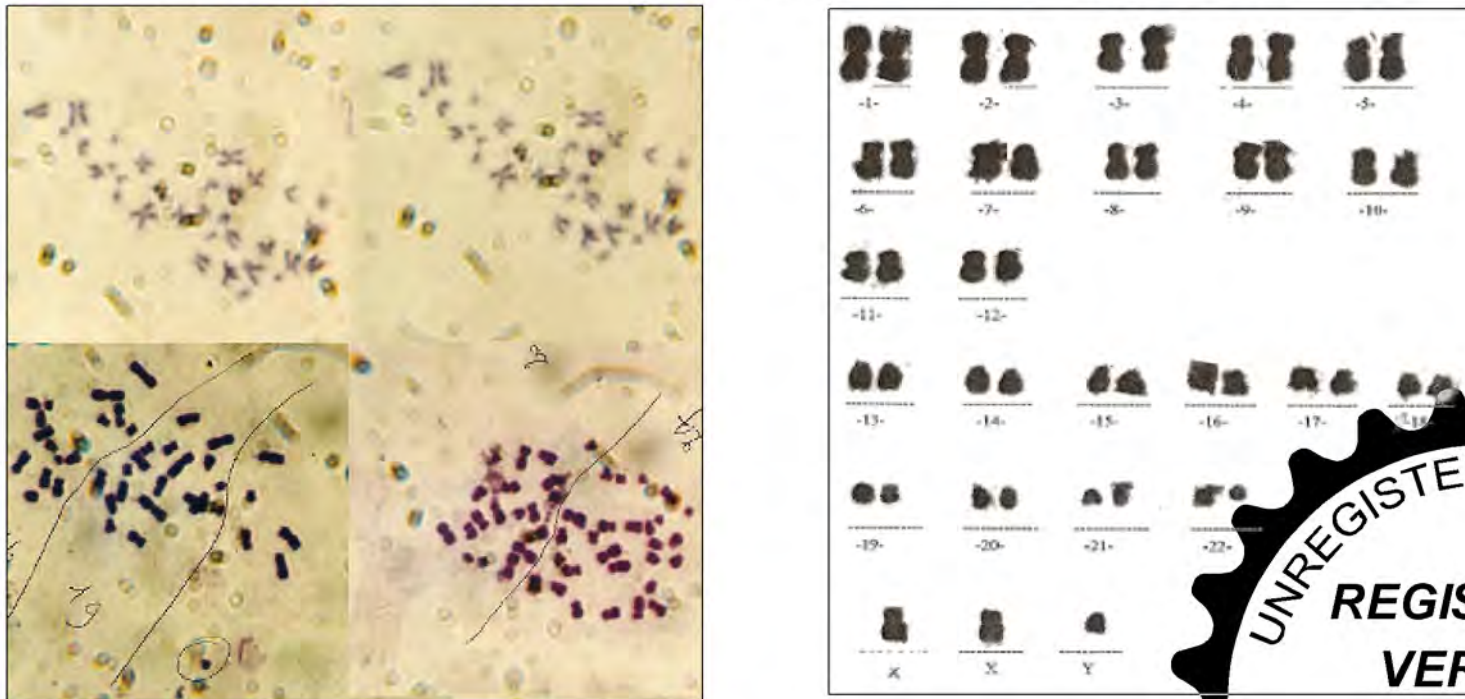


**Cas n°5**

Syndrome de Klinefelter fait d'un hypogonadisme hypergonadotrope, une stérilité primaire d'un an avec azoospermie au spermogramme, et confirmé au caryotype: 47, XXY.

**Cas n°6**

Syndrome de Klinefelter clinique fait d'une hypogénésie testiculaire: hypoandrogénèse expliquée par un taux de testostérone bas et une azoospermie au spermogramme, et confirmé par une formule chromosomique typique 47, XXY.

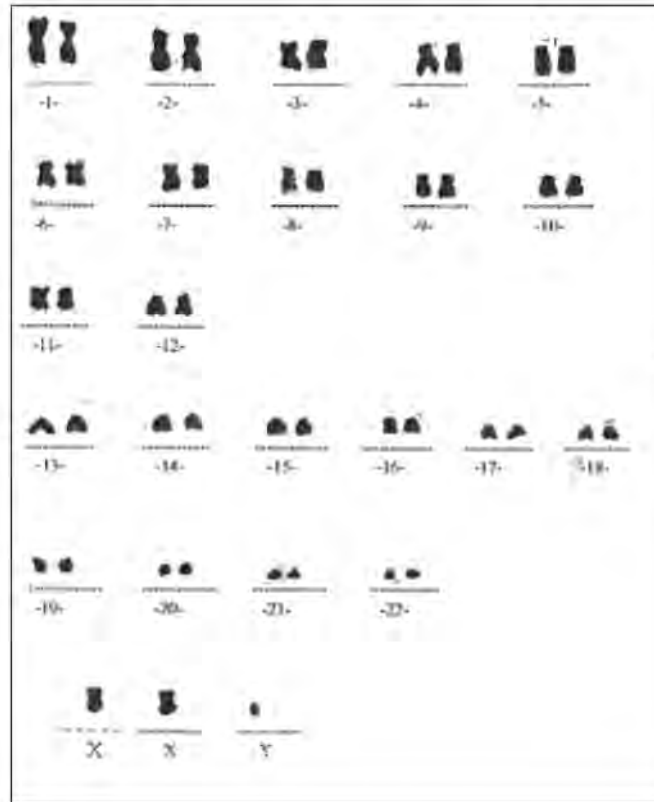


**Figure.31** : Syndrome de Klinefelter 47, XXY (x100) (Cas n°06).



Cas n°7

Syndrome de Klinefelter suspect cliniquement et confirmé au caryotype avec un formule chromosomique 47, XXY.



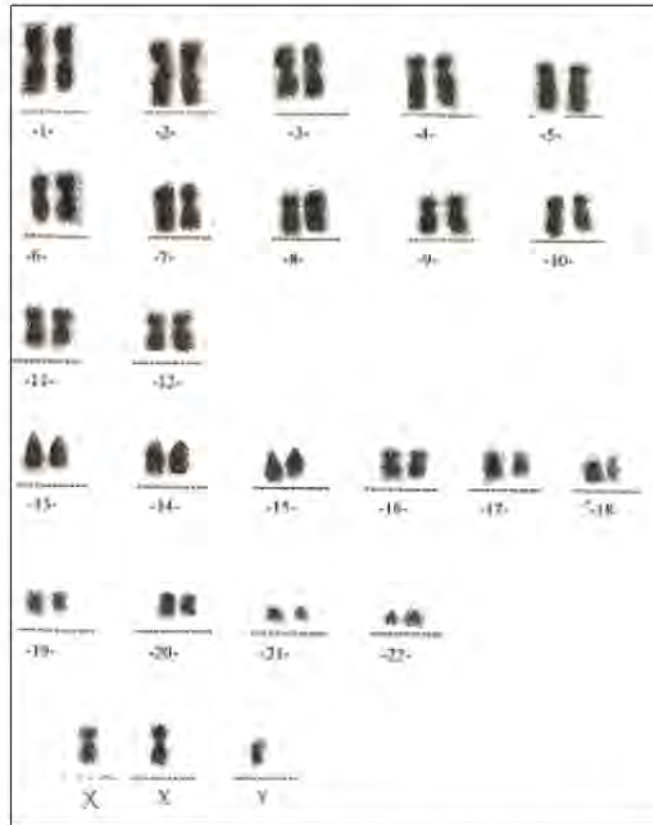
**Figure.32** : Syndrome de Klinefelter 47, XXY (x100) (Cas n°07).





### Cas n°8

Syndrome de Klinefelter fait cliniquement d'une hypotrophie testiculaire bilatérale majeure et une varicocèle gauche. Biologiquement, d'un hypogonadisme hypergonadotrope avec un taux de FSH et de LH élevé, d'une azoospermie au spermogramme et d'un caryotype 47, XXY.



**Figure.33 :** Syndrome de Klinefelter 47, XXY (x100) (Cas n°08).

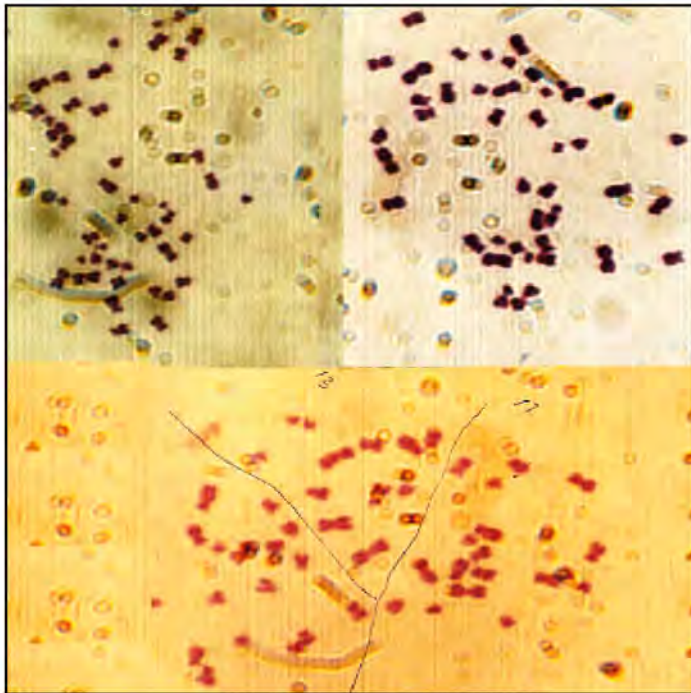


### Cas n° 9

Syndrome de Klinefelter clinique fait d'une atrophie testiculaire bilatérale, un petit pénis, une pilosité féminine et une gynécomastie; d'une azoospermie au spermogramme. Cependant, non confirmé par un caryotype car la culture a été répétée trois sans donner de résultats.

### Cas n°10

Patient présentant cliniquement une varicocèle, une oligoasthénozoospermie sévère au spermogramme, mais son caryotype est revenu numériquement normal avec une formule 46, XY.

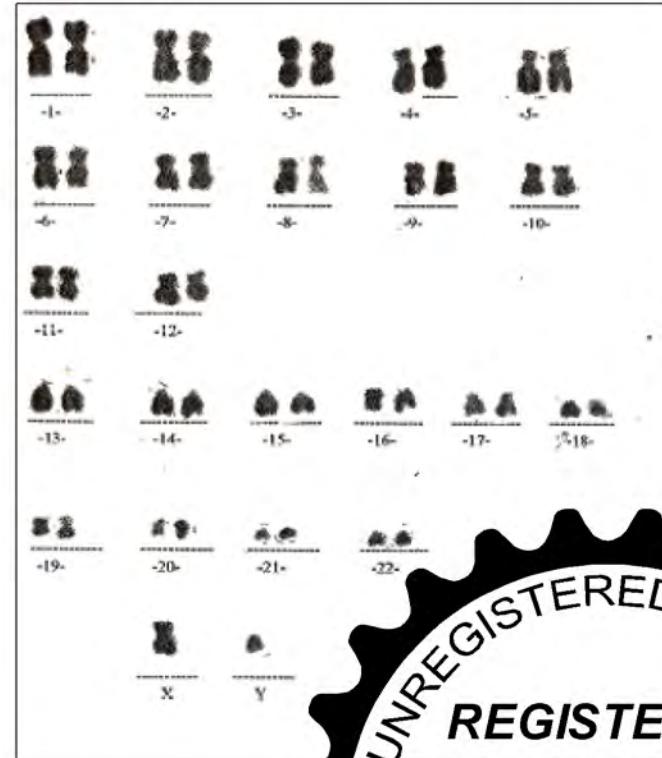
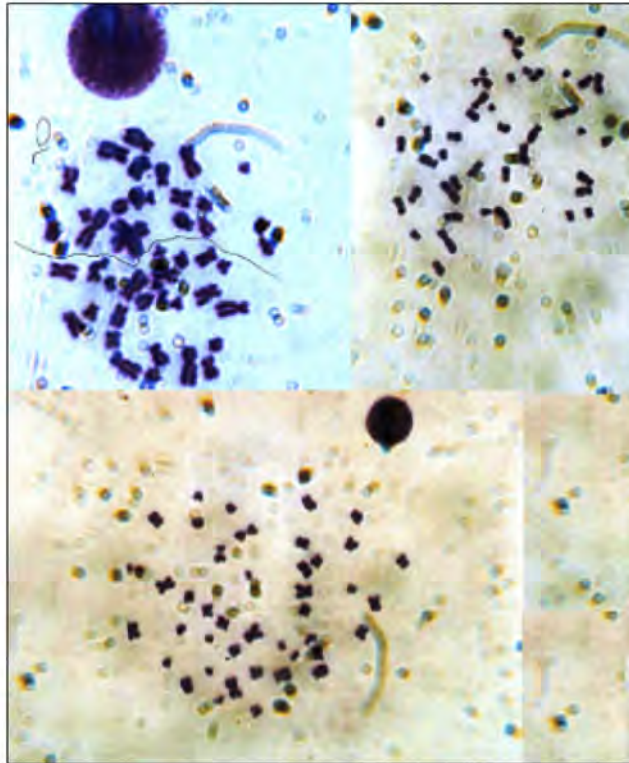


**Figure.34** : Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°10)



**Cas n°11**

Patient présentant cliniquement une varicocèle gauche, une azoospermie au spermogramme et un taux de gonadotrophines FSH et LH élevé. Son caryotype est numériquement normal.

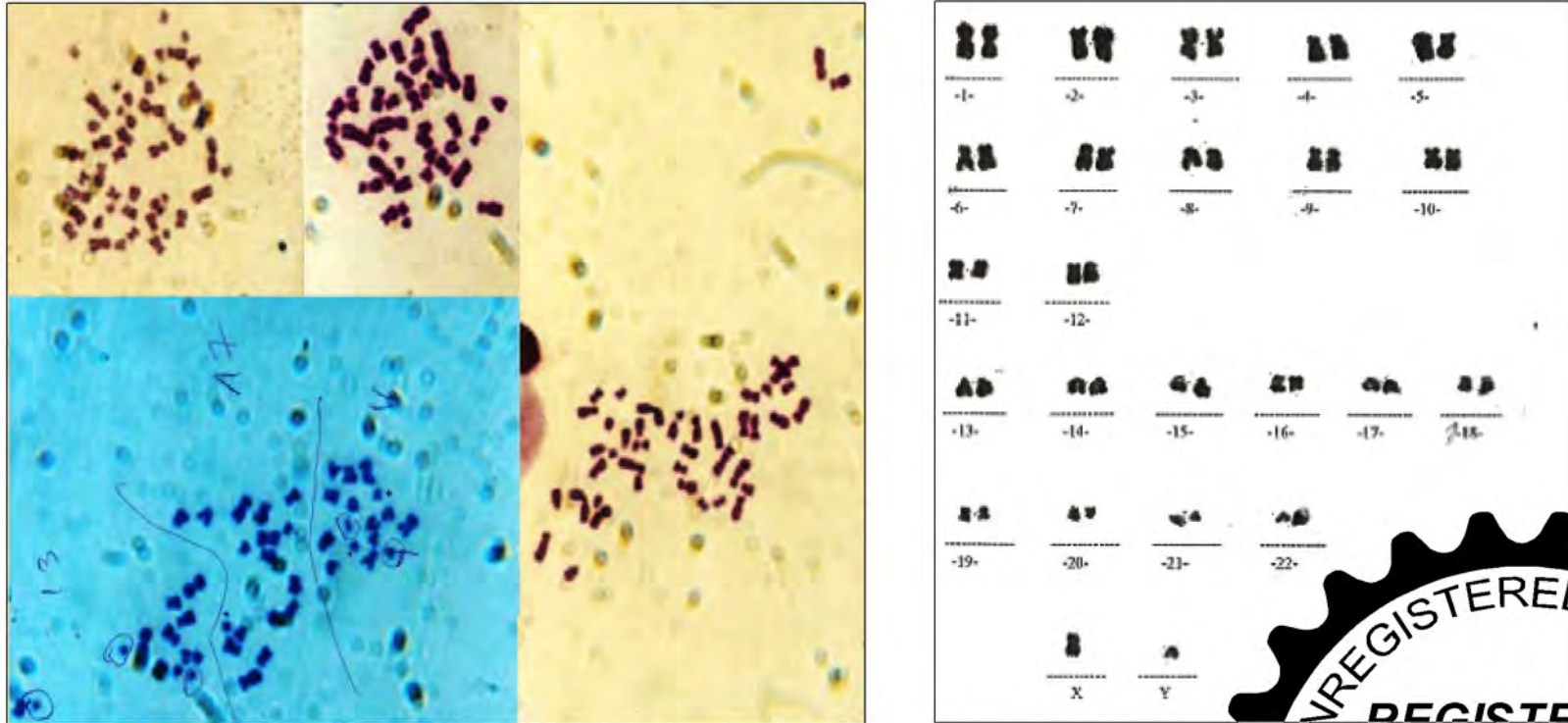


**Figure.35:** Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°11).



**Cas n°12**

Patient présentant cliniquement une ectopie testiculaire, avec un taux de FSH et de LH élevé et une azoospermie au spermogramme. Son caryotype est numériquement normal.

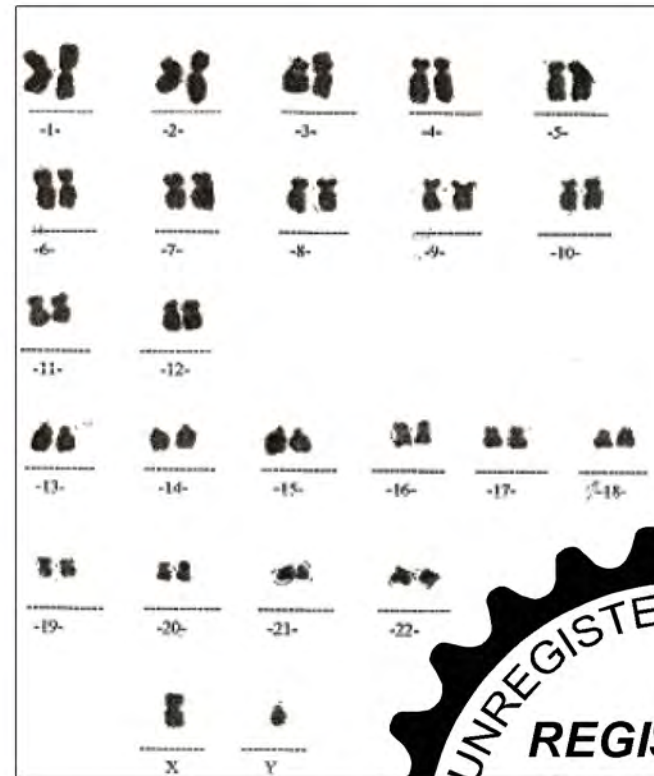
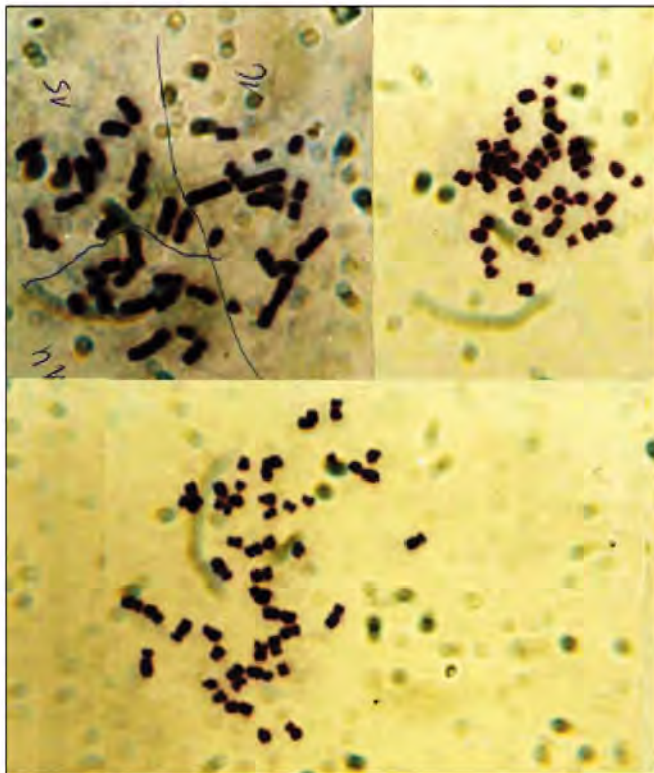


**Figure.36 :** Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°12).



**Cas n°13**

Patient présentant cliniquement une varicocèle gauche, et une oligozoospermie sévère au spermogramme, mais son caryotype est numériquement normal.

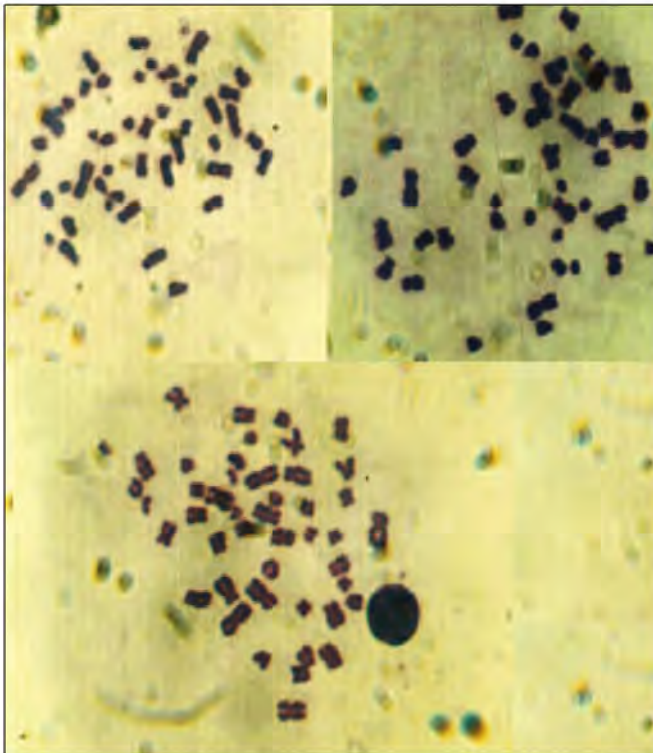


**Figure. 37:** Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°13).



**Cas n°14**

Patient ayant une infertilité primaire, une oligozoospermie extrême au spermogramme et un taux de FSH élevé. Son caryotype est numériquement normal.

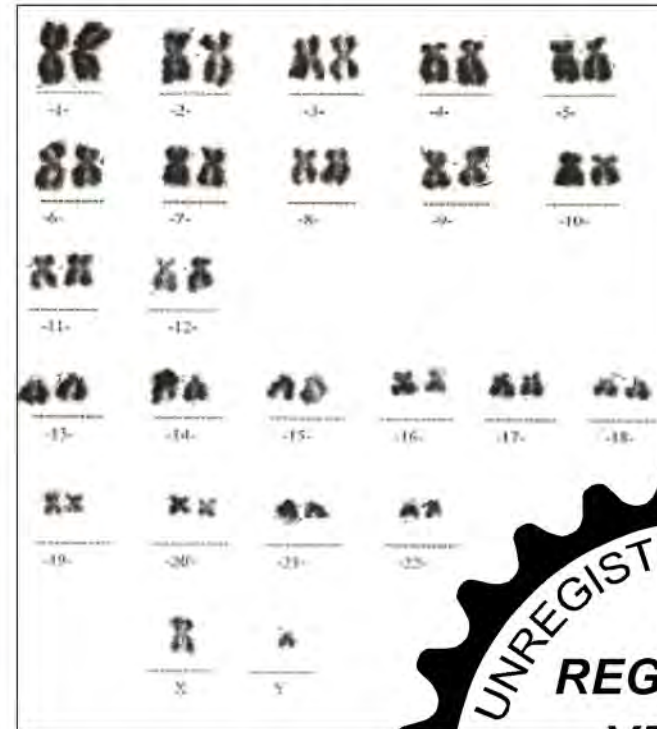
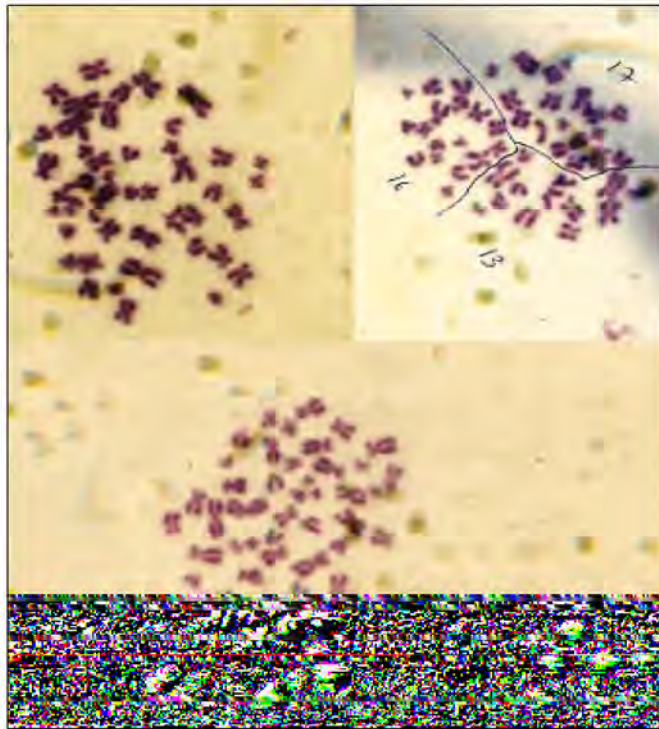


**Figure.38** : Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°14).



## Cas n°15

Patient albinos, issu d'un mariage consanguin, ayant une azoospermie au spermogramme, un taux de gonadotrophines élevé.  
Son caryotype est numériquement normal.



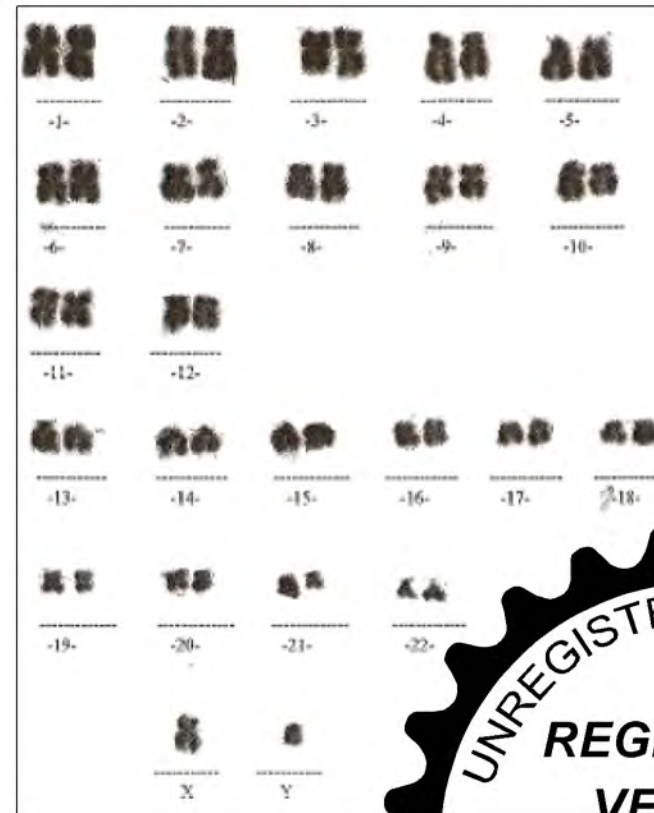
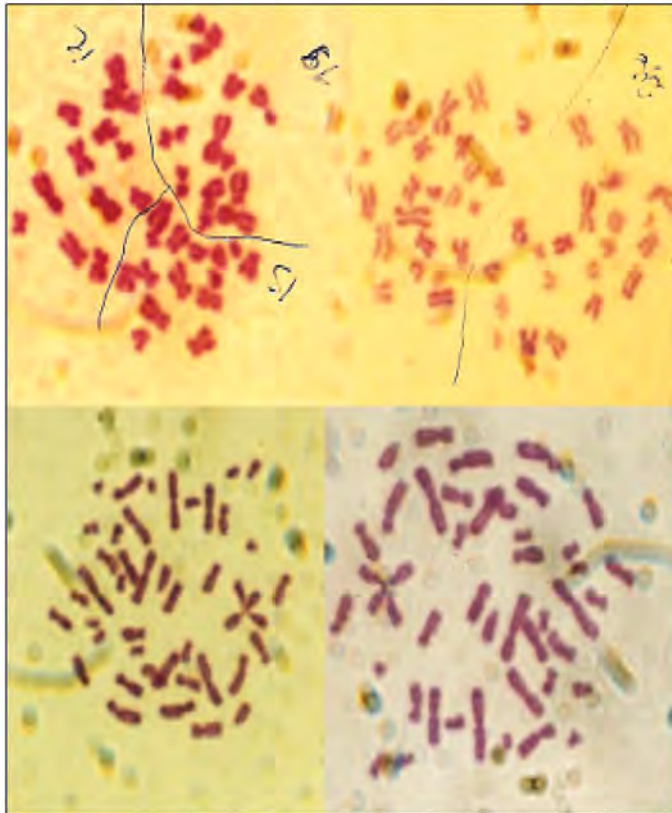
**Figure.39 :** Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°15).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

### Cas n°16

Patient qui s'est présenté pour une stérilité primaire. Son bilan hormonal est en faveur d'un taux de FSH et LH élevé. Son caryotype est numériquement normal.



**Figure.40** : Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°16).

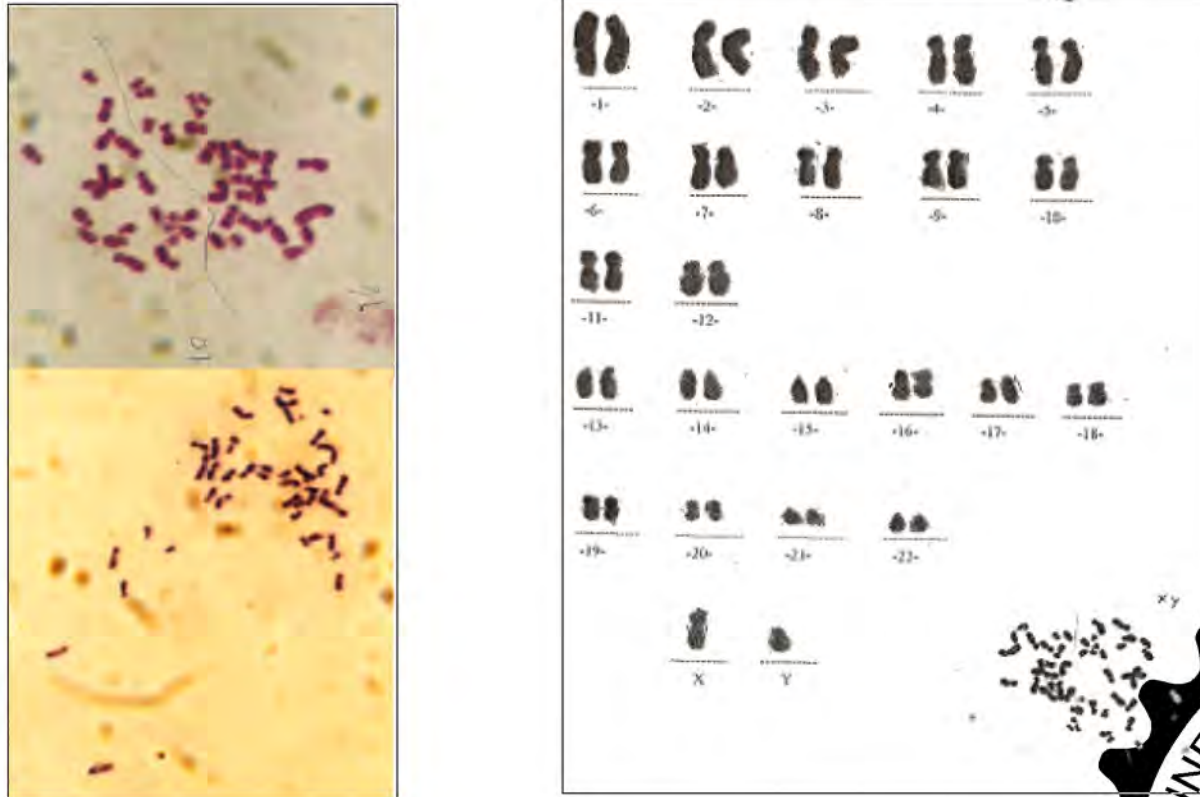




## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

### Cas n°17

Patient issu d'un mariage consanguin, ayant une stérilité de 6 ans. Le dosage de la FSH est normal ainsi que le caryotype qui est numériquement normal.

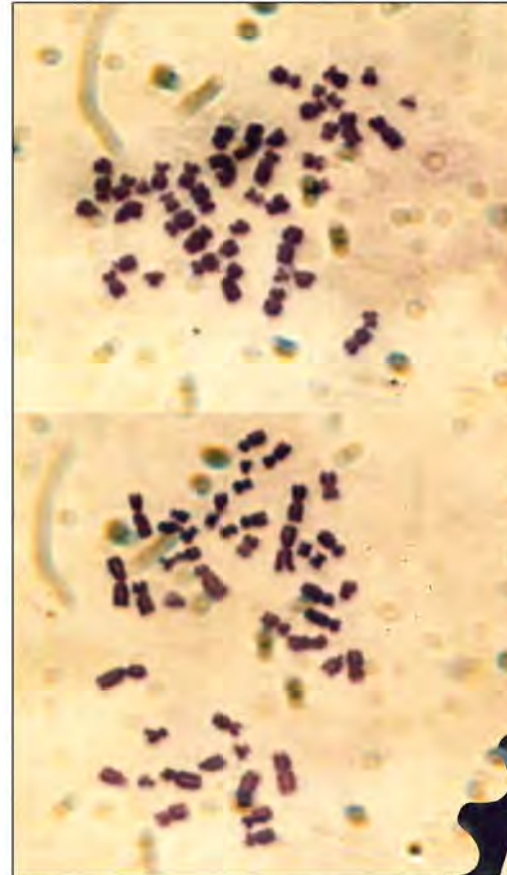


**Figure.41** : Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°17).



**Cas n°18**

Patient issu d'un mariage consanguin, présentant cliniquement une ectopie testiculaire, non développement des testicules, un impubérisme avec absence d'éjaculat. Les éléments cliniques suspectent un syndrome de klinefelter, mais le caryotype est numériquement normal.



**Figure.42:** Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°18)



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

### IV. DISCUSSION

Par leur fréquence les anomalies du caryotype représentent la cause génétique majeure de défaut de production des spermatozoïdes (70, 55).

Il a été montré que la fréquence des anomalies chromosomiques était inversement proportionnelle à la numération des spermatozoïdes et qu'il existait un seuil de 10 millions de spermatozoïdes par ml de sperme au dessous duquel la fréquence des anomalies chromosomiques augmentait considérablement (33).

Actuellement, un consensus à peu près général justifie la pratique d'un caryotype pour les oligozoospermies importantes inférieures à 10 millions de spermatozoïdes par ml de sperme (35, 55, 70), et pour les azoospermies non obstructives (55).

Nous avons tenu compte de ce consensus lors de la pratique de l'analyse du caryotype pour les patients présentant une azoospermie non obstructive ou une oligozoospermie sévère voire même extrême à condition qu'elle ne soit pas d'une origine obstructive.

Ce même consensus incite à la recherche de microdélétions du chromosome Y plus spécifiquement de la région AZF en cas d'oligozoospermie sévère (inférieure à 5 millions de spermatozoïdes par ml de sperme) et avant ICSI (65).

Le caryotype est anormal chez 4,6% à 6% des oligozoospermiques et chez 13 à 21% des azoospermiques (65). Ce sont les anomalies des chromosomes sexuels qui sont prédominantes représentées en grande partie par le syndrome de Klinefelter (55) qui se voit dans 7 à 13% des azoospermies (65).

Dans notre étude 13 malades sur 18 (13/18) présentent une azoospermie au spermogramme, le 14<sup>ème</sup> n'a pas du tout d'éjaculat ou aspermie, les 2 autres présentent une oligoasthénozoospermie, et les 2 derniers une stérilité primaire de plus de 4 ans.

Parmi les 13 azoospermiques, 5 malades sur 13 rapportent la notion de consanguinité, 5 sur 13 ont été diagnostiqués comme présentant un syndrome de Klinefelter clinique et biologique fait d'une azoospermie, d'un hypogonadisme hypergonadotrope et surtout confirmé au caryotype avec une formule chromosomique 47, XXY.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Le 6<sup>ème</sup> cas de suspicion clinique du syndrome de klinefelter n'a pas pu être démontré au caryotype car les 3 cultures ont échoué. Chez le patient n°18, tout plaidait sur le plan clinique pour un syndrome de klinefelter, cependant son caryotype est normal avec une forme 46, XY. De nombreux auteurs ont rapporté que l'on puisse observer un tableau clinique indissociable d'un syndrome de klinefelter chez des hommes avec une constitution chromosomique normale 46, XY (41, 48).

Si l'on envisage la présence d'antécédents familiaux d'infertilité voire même de stérilité chez les patients de notre groupe d'azoospermiques, on note que 4 des 18 malades possèdent au moins un antécédent familial de stérilité notamment chez les frères.

En dehors du cas où le diagnostic du syndrome de klinefelter a été posé au caryotype, les 3 autres ont un caryotype masculin numériquement normale (46, XY). L'un des 3 patients est en plus issu d'un mariage consanguin et a une oligozoospermie au 2<sup>ème</sup> spermogramme.

L'existence d'une mutation affectant la spermatogenèse est suspectée chez les 3 patients car il est possible d'envisager une mutation méiotique (absence de formation des complexe synaptonémaux au stade pachytène, anomalies de réparation de L'ADN) devant une azoospermie ou une oligozoospermie extrême chez des hommes ayant par ailleurs des testicules et des caractères sexuels normaux et chez qui l'interrogatoire peut retrouver la notion de consanguinité parentale ou celle de cas familiaux de stérilité affectant aussi bien les hommes que les femmes (33). Ceci peut être également valable pour le cas du 15<sup>ème</sup> patient de notre échantillon. Dans ce contexte, des travaux récents recommandent une analyse cytogénétique des cellules germinales devant les azoospermies à caryotype normal quelles soient obstructives ou non(71).

Les stérilités génétiques ne sont pas forcément familiales, les germains (apparentés au premier degré) des sujets stériles sont eux même plus souvent sans descendance lorsqu'ils sont de même sexe car les frères des hommes dont le sperme est déficient (inférieur à 2 millions de spermatozoïdes par ml de sperme) sont plus souvent infertiles que ceux des témoins. 16% des frères des sujets dont le sperme est déficient sont infertiles et la notion de consanguinité surtout si elle est étroite renforce l'hypothèse de la nature génétique autosomique récessive de l'affection sans qu'elle n'en constitue une preuve (38).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Dans, notre groupe de malades, 8/18 malade rapportent la notion de consanguinité dont 7/8 sont azoospermiques et le 8<sup>ème</sup> n'a pas du tout d'éjaculat et dont le caryotype est normal. Parmi les 7 azoospermiques 3 ont été diagnostiqué comme présentant un syndrome de klinefelter, les 3 autres ont un caryotype numériquement normal et le 7<sup>ème</sup> est suspecté d'avoir un syndrome de klinefelter mais non confirmé car la culture cellulaire a échoué.

Malgré ces résultats, les liens entre anomalies chromosomiques et infertilité ne sont pas encore très clairs car dans une même famille deux sujets atteints peuvent présenter une altération très variable de leur spermatogenèse (49).

Il est possible de voir une association des microdélétions du chromosome Y avec d'autres pathologies affectant la spermatogenèse comme la varicocèle ou les antécédents de cryptorchidie ce qui sous estime cette fréquence établie par les séries de patients avec une infertilité idiopathique (70).

Dans notre groupe de patients 4 malades ont bénéficié d'un caryotype standard revenu numériquement normal, ils sont sans antécédents familiaux de stérilité ni notion de consanguinité parentale. Trois d'entre eux ont une varicocèle qui s'est exprimée par une oligoasthérozoospermie sévère chez les deux premiers et par une azoospermie chez le 3<sup>ème</sup> qui a en plus un taux de gonadotrophine (FSH et LH) élevé. Le quatrième a une ectopie testiculaire, une azoospermie, et un taux de FSH et de LH élevé.

L'impossibilité d'exclure une origine idiopathique de l'infertilité chez ces quatre patients a motivé la réalisation du caryotype qui malgré sa normalité sur plan numérique ne peut exclure l'existence de microdélétions du chromosome Y d'autant plus que le taux de gonadotrophines est perturbé chez deux des quatre patients. Cependant, il a nettement écarté la possibilité d'un syndrome de klinefelter dans le cas des deux derniers patients azoospermiques surtout si l'on sait que les signes les plus constants dans le syndrome de klinefelter sont l'augmentation des gonadotrophines (FSH et ou LH), l'azoospermie à côté de la petitesse des testicules (47, 48).

Finalement, au terme de cette discussion, il ressort que les anomalies touchant les gonosomes sont les plus fréquentes et qu'elles entraînent plus souvent des azoospermies (49, 75).



**DISCUSSION GENERALE –CONCLUSION**



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Il n'y a pas encore si longtemps, la femme était le plus souvent tenue pour responsable de la stérilité se fondant dans une logique primaire: puisqu'elle n'est pas enceinte c'est elle qui est stérile. En réalité, la responsabilité seule de la femme n'apparaît que dans un tiers des cas, celle de l'homme dans 20% des cas (15) et ne cesse d'accroître, elle est pour certains de 40 à 50% (49).

Le spermogramme-spermocytogramme reste l'examen de première intention dans l'exploration d'une infertilité masculine. Il peut être complété par des examens plus spécifiques permettant d'apprécier les fonctions des spermatozoïdes impliquées dans la traversée des voies génitales féminines et dans la pénétration dans l'ovocyte (12).

Chez les hommes les fonctions de reproduction s'émeussent avec l'âge en partie par suite à une réduction de l'activité sexuelle, mais aussi du fait d'une diminution de la fertilité et en définitive d'une altération des spermatozoïdes (72).

L'étude des caractéristiques du sperme est l'une des méthodes d'évaluation de la fertilité masculine à laquelle il est logique d'avoir recours puis qu'elle permet d'apprécier si non sa fécondance du moins la qualité du sperme (9).

Dans notre échantillon de 403 patients ayant consulté pour spermogramme, la recherche d'une liaison entre l'âge du patient et les paramètres spermiques à savoir le volume, la numération, la vitalité, et les trois types de mobilité a permis de mettre en évidence corrélation très hautement significative ( $P= 0,001$ ) entre l'âge des patients et le volume du sperme, cependant, aucune corrélation entre l'âge et les autres paramètres n'a été détectée.

On a refait la même analyse en répartissant l'échantillon de 403 patients en classes d'âge de 05 ans. On a pu mettre en évidence une corrélation significative entre le volume du sperme et l'âge des patients de moins de 25 ans, entre la numération des spermatozoïdes et l'âge des patients de 26 à 30 ans et de 36 à 40 ans. Et enfin, une corrélation très hautement significative entre la mobilité normale l'âge chez les patients de moins de 25 ans.

Dans la tranche d'âge de 31 à 35 ans et chez les patients dont l'âge est supérieur à 41 ans aucune corrélation entre l'âge et les paramètres étudiés n'a été mise en évidence ce qui laisse supposer que les paramètres du spermogramme sont en moyenne indépendants de l'âge et que la qualité du sperme est conservée dans cette tranche d'âge.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Par ailleurs, la comparaison des valeurs moyennes des paramètres du sperme estimés par classes d'âge a permis de mettre en évidence une différence hautement significative ( $p=0,008$ ) dans le volume de l'éjaculat entre les sept classes d'âge étudiées.

De plus le volume de l'éjaculat semble lié à l'âge chez les patients dont le spermocytogramme est normal car une corrélation très hautement significative ( $p=0.001$  avec un coefficient de corrélation  $r$  négatif) a été retrouvée entre l'âge et le volume du sperme chez les 75 patients.

L'absence de corrélation entre les autres paramètres est l'âge peut être soit vérifiée parce qu'elle correspond aux résultats publiés (9), ou être simplement liée aux biais de recrutement des patients et aux différences d'effectifs entre les classes d'âge.

L'interprétation de la nécrozoospermie est souvent difficile mais permet d'orienter le bilan masculine d'infertilité vers la recherche de certains contexte étiologiques notamment celui des infections génitales chroniques (27).

Le pourcentage de cellules vivantes constitue un indice intéressant si la mobilité est diminuée (32). Des tests de vitalité sont utilisés en ICSI pour distinguer parmi les spermatozoïdes immobiles, ceux vivant et ceux morts (65).

Dans notre échantillon on a décèle une corrélation très hautement significative entre la vitalité et la concentration en spermatozoïdes ainsi que les trois types de mobilité.

L'oligozoospermie ou oligoasthénotérazoospermie est une entité difficile à définir (moins de 20 millions de spermatozoïdes par ml de sperme) (51).

Des facteurs potentiels sont retrouvés à l'interrogatoire et l'examen clinique de l'homme infécond (51) ou consultant pour infertilité imposant ainsi de se préoccuper du patient avant de s'intéresser à son sperme.

Dans notre échantillon, 154 malades ont un antécédent urogénital associé ou non à une varicocèle. La valeur moyenne de la numération des spermatozoïdes n'a pas permis de retrouver une oligozoospermie, cependant on a décélé une asthénozoospermie avec un nombre moyen de formes immobiles dépassant 50% (51,58%).





## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

La varicocèle est découverte chez 30 à 35% des patients présentant une infertilité primaire et chez 8% des patients avec une infertilité secondaire (78).

Parmi nos 403 patients, 57 présentent une varicocèle ou un antécédent de varicocèle traitée. Le problème qui se pose est non seulement la nécessité de préciser si le spermogramme est fait avant ou après traitement de varicocèle mais aussi de déterminer la durée d'évolution de cette dernière et le type de traitement afin de pouvoir comparer les résultats du spermogramme avec ceux déjà publiés.

La présence de germes dans l'éjaculat pose un problème d'interprétation, car il n'est pas démontré in vivo une interaction négative entre un germe et un spermatozoïde (7).

L'infection génitale qu'elle soit aiguë ou chronique altère les paramètres du sperme (5, 35, 65). Cependant, lorsqu'elle soit asymptomatique à Chlamydia trachomatis elle ne donne qu'une oligozoospermie, malgré qu'elle est fréquente chez les hommes infertiles (V7).

65 de nos patients ont un antécédent d'infection génitale, les valeurs extrêmes de la numération sont en faveur de la présence de cas d'azoospermie révélant une infection aiguë, cependant les valeurs moyennes de la mobilité progressive et de la vitalité révèlent respectivement une asthénozoospermie et une nécrozoospermie.

Au bout de ces résultats, il est fort intéressant de signaler qu'en dehors de l'azoospermie, il n'existe pas de critères absolus à partir desquels on puisse parler de sperme infécond et que l'interprétation du spermogramme-spermocytogramme devra être faite en tenant compte de l'ensemble des examens qui peuvent fournir des éléments de réponse sur l'étiologie de l'infécondité (30).

Les causes génétiques d'infertilité masculine sont multiples elles peuvent être d'origine chromosomique ou génique (49).

Beaucoup de cas d'infertilité masculine classés avant sans diagnostic génétique sont actuellement étiquetés comme liés à une anomalie chromosomique ou aux microdélétions du chromosome Y (75, 77).

L'incidence de ces anomalies augmente vers 7 à 15,4% chez les patients présentant une oligozoospermie inférieure à 10 millions de spermatozoïdes par ml ou une azoospermie (77).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Cette fréquence rend légitime de proposer un caryotype pour tout patient présentant une oligozoospermie importante inférieure à 10 millions de spermatozoïdes par ml de sperme ou une azoospermie non obstructive, car le risque d'avoir une anomalie génétique est d'autant plus important que le spermogramme est perturbé un seuil de 5 à 10 millions de spermatozoïdes par ml a été admis en ce qui concerne l'augmentation de ce risque (15).

Les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont les aneuploïdies touchant les gonosomes ( syndrome de Klinefelter 46,XXY) et les anomalies de structure, principalement les translocations robertsonniennes et les microdélétions du chromosome Y.

L'analyse chromosomique montre que 17,3% des patients azoospermiques ont une caryotype anormal et que le syndrome de klinefelter est prédominant (71), ce dernier peut correspondre à une formule chromosomique 47, XXY la plus fréquente ou à une mosaïque 47, XXY/ 46,XY extrêmement rare (74).

Si 0,4% des patients fertiles sont porteurs de microdélétions du chromosome Y, cette valeur augmente à 8,2% dans la population générale d'hommes infertiles, à 14,3% chez les patients présentant une oligozoospermie sévère inférieure à 5millions de spermatozoïdes par ml et à 34,5% chez les patients porteurs d'une aplasie de la liguée germinale imposant ainsi la recherche de cette anomalie devant toute oligozoospermie sévère de moins de 5 millions de spermatozoïdes par ml et avant ICSI (49, 65).

Le lien entre les anomalies susdécrites et le trouble de la spermatogenèse a été soulevé et les progrès de notre compréhension des mécanismes de contrôle de celle-ci ont permis l'identification d'un certain nombre de régions et de gènes candidats (15, 49).

Par ailleurs, de nombreuse études expérimentales ont montré que l'infertilité masculine (azoospermie) peut être liée à des anomalies impliquant les chromosomes méiotiques alors que le nombre et la structure des chromosomes somatiques analysés sur les lymphocytes est normal et seule l'analyse cytogénétique des chromosomes de la liguée germinale a révélé l'existence d'anomalies géniques ou chromosomiques sans pour autant montrer de délétions de la région AZF.

De ce fait, il est également conseillé de réaliser une analyse cytogénétique du tissu testiculaire chez les patients présentant une azoospermie obstructive ou non (71).



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

Les résultats de notre étude cytogénétiques sont concordants avec ce qui a précédé, car sur 18 patients présentant une infertilité, 13 sont azoospermiques, 2 oligozoospermiques et un autre présentant une aspermie.

Chez 5 des 13 patients azoospermiques, le diagnostic de syndrome de Klinefelter homogène 46,XY est posé. 12 patients ont un caryotype normal, dont 08 sont azoospermiques. L'existence d'une anomalie des chromosomes de la lignée germinale est possible (71).

Une anomalie méiotique (33) est fortement suspectée chez 3 patients (2 avec azoospermie et un présentant une oligozoospermie) dont le caryotype est normal sur la foi de l'existence d'antécédents familiaux de stérilité et de la notion de consanguinité parentale.

Enfin, et devant ces résultats qui plaident en faveur de la fréquence des anomalies caryotypiques et géniques chez les hommes infertiles avec de profondes perturbations au spermogramme et avec l'apparition de l'ICSI comme traitement de choix de l'infertilité, l'intérêt de l'étude du caryotype associée à la recherche de mutations sur le chromosome Y voire même dans certains cas du gène CFTR est devenue double diagnostique et pronostique afin d'évaluer le risque de transmission de ces anomalies à la descendance.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

- (1) **Amara El-Hamzaoui S., Dikoumba A. (2005)-** Spermogramme et spermocytogramme. *Rev française des Labo.*, **369**: 29-34.
- (2) **Ammar-Keskes L., Gdoura R., Bouzid F. et al. (1998)-** Retentissement de l'infection génitale à chlamydia trachomatis sur le sperme chez les hommes consultant pour infertilité du couple. *Andrologie.*, 8, n°1: 25-35.
- (3) **Amar L. et Donadille B. (2005)-** DCEM Endocrinologie. Ed Estem., p167-169.
- (4) **Auger J., Eustache F. (2000)-** Standardisation de la classification morphologique des spermatozoïdes humains selon la méthode de David modifiée. *Andrologie*; 10, n°4: 358-373.
- (5) **Barthelemy C., Hamamah S. (1997) -** Spermogramme et tests de fécondance: intérêt et limites. *JTA*: 1-11.
- (6) **Bélaïsch J. (2001)-** Les traitements avant l'ICSI - certitudes et doutes. *JTA*: 1-8.
- (7) **Belloc S., Cohen-Bacrie P. (2009)-** Influence des facteurs infectieux sur les marqueurs du sperme. *JTA*: 1-8.
- (8) **Benahmed M., Mauduit C., Hamamah S. (2000)-** Spermatogenèse et facteurs de croissance. *JTA*: 1-8.
- (9) **Boulegue D., Janny L. Pouly J.L. et al. (1999)-** Fertilité de l'homme en fonction de l'âge. *Andrologie.*, 9, n°1: 28-41.
- (10) **Burkitt H.G., Young B., Health JW. (1993)-** L'appareil génital masculin; Histologie fonctionnelle. 3<sup>ème</sup> Ed Arnette., p323-332.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

(11) **Chanson P., Guillaudeau P.-J. (2000)**- Endocrinologie et maladies gonadiques; Le livre de l'inteme endocrinologie et maladies métaboliques. Ed Flammarion.,p 202-15, 230-46.

(12) **Clavert A., Bourguignat A., Siest J.P., Ferard G. (1997)**- Enquête sur la pratique du spermogramme en France. *Andrologie.*, 7, n°4: 443-449.

(13) **Clavert A., Cranz C., Ewing G. et al. (1985)**- Qu'est ce qu'un sperme normal ? *J. Méd. Strasbourg* ., 16, n° 7:399-400.

(14) **Clavert A., Cranz C., Ewing G. et al. (1986)**- L'étude du liquide séminal en andrologie. *J. Méd. Strasbourg.*, 17 n° 3:159-160.

(15) **Cohen-Bacrie P. , Hazout A. et Hamamah S. (2007)**- Explorations et traitements de l'homme infertile: du nouveau ? *JTA*: 1-9.

(16) **Commenges- Ducos M. (2005)**- La vie humaine, fruit d'une rencontre; A propos de l'infertilité conjugale. *Gynécol Obstét Fertil.*, **33**: 998-1002.

(17) **Cranz C., Montagnon D., Brun B. et al. (1981)**- Interprétation des asthénozoospermies en fonction des paramètres du spermogramme. *Gynécol Obstét Fertil.*, **10**: 137-140.

(18) **Czyglik F., David J. Bisson P. et al. (1973)**- La tératospermie du varicocèle. *La nouvelle Presse Méd.*, 2, n°17:1127-30.

(19) **Dadouane P.J. et al. (1990)**- Appareil de reproduction masculin-Histologie. *Colloq de la bio à la clinique*. Méd sciences Flammarion., p333-56.

(20) **Dagnelie(2007)**- Analyse statistique univariée- Biostatistique. EdDEBoeke., p367.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

- (21) **Delmare J. et al. (1992)**- Le Garnier Delmare: Dictionnaire des termes de médecine. 23<sup>ème</sup> Ed Maloine.
- (22) **Demczuk S., Pelletier M., Bénard F. et al. (2004)**- Genetic testing experience of private fertility clinic. *International Congress Series.*, **1271**: 177-80.
- (23) **Desgrand Camps F., Meria P., Gouvello A., (2004)**-Internat Méd Uro.2<sup>ème</sup> Ed Vernazobres-Grego., p-97.
- (24) **Dijon J. (2000)**. Guide des techniques de cytogénétique. *Rev A.T.C*; 25-41.
- (25) **Egozcue J., Blanco J., Anton E., et al. (2003)**- Genetic Analysis of Sperm and Implications of Severe male infertility. *Placenta.*, 24: S62-S65.
- (26) **Ferlin A., Arredi B., Foresta C., (2006)** - Genetic causes of male infertility. *Reproductive toxicol.*, **22**: 133-41.
- (27) **Forges T., Monnier-Barbarino P., Foliguet B., (2001)**- La vitalité des spermatozoïdes. *Andrologie.*, 11, n °1, 45-55.
- (28) **Frydman R. (1994)**- Infertilité d'origine Immunologique., *JTA*:1-10.
- (29) **Gouazé A. (1995)**- Rectum et organes génitaux Petit bassin et périnée. Tome 1. Ed Maloine., p145-76.
- (30) **Grizard G., Jimnez C. (1997)**- Les examens du sperme dans l'exploration de la fertilité masculine. *Progrès en Uro.*, 7 : 496-504.
- (31) **Guénard H. et al. (2002)**- Les glandes endocrines- Physiologie humaine. 3<sup>ème</sup> Ed Pradel., 473-78, 325-66.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

- (32) **Guérin J. F. (1993)**- *The normal sperm. Rev Prat.*, 43. n ° 8 : 932-5.
- (33) **Guichaoua M. R., Luciani J.M. et al. (1993)**- Aspects génétiques de la stérilité masculine. *Rev Prat.*, 43, n ° 8: 960-64.
- (34) **Gueye S.M., Fall P.A., Ndoye A.K., (1999)**- Influence de la cure chirurgicale de la varicocèle sur la qualité du sperme. *Andrologie.*, 9, n°3, 376-379
- (35) **Guy L., Védrine N. (2006)**- Exploration clinique et paraclinique du testicule. *Encycl Méd Chir,Urologie.*, **18-601-C-10**: 1-11.
- (36) **Hamamah S., Barthelemy C., Lecomte P., (1993)** - Exploration of pathological sperm and its infertilizing power. *Rev Prat.*, 43, n ° 8: 948-55.
- (37) **Hamamah S., (1997)**- L'exploration du sperme pathologique et de son pouvoir fécondant a-t-elle encore un intérêt à l'heure de l'ICSI ? *Andrologie.*, 7, n °4, 456-465.
- (38) **Hamamah S., Saliba E., Benhamed M., Gold F. (1999)**-Médecine et biologie de la reproduction. *Coll gynécol Obstét.*, Ed Masson., p3-50.
- (39) **Haouzi D., Fourar M., Pellestor F., et al. (2008)**- Could apoptotic markers help the Exploration of men infertility? *Genecol obstet fertile.*, **36**: 721-9.
- (40) **Hall H., Hunt P. and Hassold T., (2006)**- Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic Errors cause aneuploidy; How aneuploidy causes meiotic errors. *Current Opinion in Genet & Develop.*, **16**: 323-9.
- (41) **Hazard J., Perlemuter L., (2000)**- Les testicules- Abrégé d'endocrinologie 4<sup>ème</sup> Ed Masson., p 362-411.





## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

- (42) **Humeau C (1995)**- Le sperme vieillit-il ? Effet de l'âge sur la fécondance. *JTA*; 1-5.
- (43) **Johnson M.H., Everitt B.J., (2006)**- Reproduction-La spermatogenèse et les spermatozoïdes. *Sciences Médicales: série Pasteur*. Ed De Boeck Université., p 83-100.
- (44) **Lefebvre J., et al. (1990)**- Les gonades- Révision accélérée en endocrinologie. 3<sup>ème</sup> Ed Maloine., p 216-45.
- (45) **Lucas H., De Agostini A. (2003)**- Aspects biologiques de la fertilité masculine II.
- (46) **Marieb E.N. (2006)**- La perpétuation-Anatomie et physiologie humaine. 6<sup>ème</sup> Ed américaine, Ed Pearson., p 1096-110.
- (47) **Massol J. et al. (1997)**- Hypogonadisme masculin: Décision en endocrino-diabétologie et nutrition. Ed Vigot., p 160-8.
- (48) **Matte R. et al. (1993)** - Les gonades: Endocrinologie. 2<sup>ème</sup> Ed Doin Pum.,p 248-300.
- (49) **May-Panloup P., Malinge M.C., Larget-Piet L. et al. (2001)**- Infertilités masculines d'origines génétique et assistance médicale à la procréation. *Gynécol Obstét Fertil.*, **29**: 583-93.
- (50) **Miller D., (2004)** - Sex determination: insights from the human and animal models suggest that the mammalian Y chromosome is uniquely specialised for the male's benefit. *Jmhg.*, 1(2-3): 170-81.
- (52) **Perleumuter L., Thomas J-L., (2003)**- Les testicules- Abrégé d'endocrinologie. 5<sup>ème</sup> Ed Masson.,p 359-466.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

(53) **Poirier J., Catala M., Poirier I. (2005)**- Les appareils génitaux- Leçons d'embryologie humaine. *Coll Sciences fondamentales*. 4<sup>ème</sup> Ed Maloine., 236-47.

(54) **Pontonnier F., Mansat A., Mieusset R., Bujan A. (1998)**- Infertilité Masculine. *Encycl Méd Chir, Gynécol.*, 740-A-10: 12P.

(55) **Ravel C., Berthaut I., Siffroi J.P. (2009)**- Infertilités masculines. *Encycl Méd Chir: Endocrin-Nutrit.*, 10-032-E-10:1-19.

(56) **Ravel C., Chantot-Bastaraud S., McElreavey K., Siffroi J-P (2006)** - Molecular anomalies of the Y chromosome: consequences on male infertility. *Gynecol.Obstet.Fertil.*,**34** :885-93.

(57) **Rein Wein D., Benker G., (1996)**- Tumeurs du testicule- Checklists de médecine endocrinologie et métabolisme. Ed Thième-Vigot., 345-61.

(58) **Rives N., Mousset-Simeon N., Sibert L., et al. (2004)**- Chromosome abnormalities of spermatozoa. *Genecol Obstet Fertil.*, **32**: 771-8.

(59) **Robin G., Marcelli F., Mitchetti C. et al. (2008)** - Why and how realizing hypospermia assessment? *Gynécol Obstét Fertil.*, **36**: 1035-1042.

(60) **Rollet J. (1999)**-Biochimie du liquide séminal: Intérêt pour le clinicien. *Andrologie.*, 9, n°4, 468-471

(61) **Rossin B. (2007)**. Exploration du couple infertile. *JJA*, 1, 5.

(62) **Roulier R., (1991)**. Conduite à tenir en cas d'infertilité masculine. *Contracept. Fertil. Sex.*, 19, n°10: 876-9.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

(63) **Salder T.W., Langman J., (2007)**- Appareil urogénital- Embryologie humaine., Ed Masson ., p318-60.

(64) **Sawai H., Komori S., Koyama K., (2002)**- Molecular analysis of Y chromosome AZFc region in Japanese infertile males with spermatogenic defects. *J. Reprod. Immunol.*, **53**: 37-44.

(65) **Schlosser J., Nakib I., Carre-Pigeon F., Staerman F. (2008)**- Infertilité masculine: bilan. *Encycl Méd chir.Uro.*, **18-760-A-11**:1-5.

(66) **Schlosser J., Nakib I., Carre-Pigeon F., Staerman F. (2008)**- Male infertility: Definition and physiopathology. *Annal.Uro.*, **41**:127-33.

(67) **Sennana Sendi H., Ajina M. Lahouel M. et al. (1994)**- Etats épидидymaires, prostatique et vésiculaires en relation avec les paramètres du spermogramme chez les hommes consultant pour infertilité. *Andrologie.*, **4**, 451-458.

(68) **Slack J. (2004)**- Développement des organes mésodermiques- En bref... biologie du développement. Ed De Boeck, 1 ère Ed Anglaise., p 264-67.

(69) **Spira A. (1993)**- Analyse du sperme humain et de l'interaction des spermatozoïdes avec le mucus cervical- Manuel de laboratoire de l'OMS. Ed Inserm., p 2-21,61-62.

(70) **Siffroi J.P., Chantot-Bastaraud S., Ravel C. (2003)**- Genetic origin of spermatogenesis impairments: clinical aspects and relationships with mouse models of infertility. *Gynécol Obstét Fertil.*, **31**: 504-15.



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

(71) **Stpoljev F., Vujisic S., Parazajdre J., et al. (2006)**- Cytogenetic analysis of azoospermic patients: Karyotype comparison of peripheral blood lymphocytes and testicular tissue. *Obstetrics& Gynecol.*, **124**:197-203.

(72) **Szerman E., Deniss I. (2000)**- Spermocytogramme: Mode opératoire dans les oligoasthénospermies extrêmes. *Andrologie.*, 10, n° 4: 374-377.

(73) **Tortoca G-J., Rabowsk G. (2002)**- Le système reproducteur mâle-Principes d'anatomie et de physiologie. Ed De Boeck, 3<sup>ème</sup> Ed Française., p 1038-51.

(74) **Velissariou V., Christopoulou S., Karadimas C., et al. (2006)**- Rare XXY/XX mosaïsm in phenotypic male with Klinefelter Syndrome: case report. *Euro J of Med Gen.*, 49, n°4: 331-7.

(75) **Vialard F., Benhaned M., Lombroso R., et al. (2004)** - Genome instability and male infertility. *Genecol Obstet fertile.*, **32**:1013-22.

(76) **Vigier B., Marge S., (2001)**- Développement et différenciation sexuelle de l'appareil génital- Reproduction chez les mammifères et l'homme. Ed Thibault Lavasseur., p 234-55.

(77) **Vindan A., Vicdan K., Gunalp S., et al. (2004)**- Genetic Aspects of human male infertility: the frequency of chromosomal abnormalities and Y Chromosome microdeletion in severe male factor infertility. *Obstetrics & Gynécol.*, **117**: 49-54.

(78) **Zini L., Rigot J.M., Ballereau C., et al. (2001)**- Apport de l'embolisation de la varicocèle chez 51 patients infertiles. *Andrologie.*, 11, n° 1, 56-60.



## LISTE DES FIGURES

- Figure.1:** Localisation initiale des gonocytes et leur migration chez un embryon de 3 semaines (63). 13
- Figure.2:** La gonade indifférenciée et les organes sexuels primitifs chez un embryon de 6 semaines (63). 14
- Figure.3 :** Les voies génitales chez l'embryon de 6 semaines A: sexe masculin (63). 15
- Figure.4 :** Différenciation des testicules à la 8<sup>ème</sup> semaine du développement (63). 16
- Figure.5:** Différenciation des voies génitales masculines (63). 25
- Figure.6 :** Schéma récapitulatif des principaux gènes intervenant dans la régulation de la différenciation sexuelle (50). 17
- Figure.7 :** vue sagittale du système génital de l'homme (46). 30
- Figure.8 :** (a) Coupe sagittale partielle du testicule et de l'épididyme (46) 32  
(b) Coupes transversales des tubes séminifères(46).  
© Vue externe d'un testicule (46).
- Figure.9 :** (a) La spermiogenèse (46). 36  
(b) Spermatozoïdes matures au microscope électronique (600x) (46).
- Figure.10 :** Régulation hormonale de la spermatogenèse (46). 37
- Figure.11 :** Représentation schématique du chromosome Y, des loci et de gènes impliqués dans l'infertilité masculine (66). 54
- Figure.12 :** Histogramme de distribution des fréquences d'âge de l'échantillon étudié. 69



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

- Figure.13 :** Histogramme de distribution des fréquences du nombre total de patients en fonction de la présence ou l'absence d'un antécédent urogénital. 69
- Figure.14 :** Histogramme de distribution des fréquences du nombre total de patients en fonction des critères de normalité du spermogramme pris en considération dans ce travail (pour le volume et la numération des spermatozoïdes). 70
- Figure.15 :** Histogramme de distribution des fréquences du nombre total de patients en fonction des critères de normalité du spermogramme pris en considération dans ce travail (pour la mobilité normale, progressive et la vitalité). 71
- Figure.16 :** Courbe de corrélation entre le volume de sperme et l'âge. 87
- Figure.17 :** Courbe de corrélation entre la mobilité normale et le nombre de spermatozoïdes. 88
- Figure. 18 :** Courbe de corrélation entre la mobilité nulle et le nombre de spermatozoïdes. 88
- Figure.19 :** Courbe de corrélation entre la mobilité normale et la mobilité nulle des spermatozoïdes. 89
- Figure.20 :** Courbe de corrélation entre la vitalité et le nombre de spermatozoïdes. 89
- Figure.21 :** Courbe de corrélation entre la vitalité et la mobilité normale des Spermatozoïdes. 90
- Figure.22 :** Courbe de corrélation entre la vitalité et la mobilité diminuée des spermatozoïdes. 90
- Figure.23 :** Courbe de corrélation entre la vitalité et la mobilité nulle des spermatozoïdes. 91



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

<b>Figure.24</b> : Spermocytogramme (x40) (A : angulation).	92
<b>Figure.25</b> : Spermocytogramme (x100). (TL : Tête en lyse) (FE : flagelle enroulé). (FA : flagelle absent).	92
<b>Figure.26</b> : Spermocytogramme (x40) (FE : flagelle enroulé) (TA : tête anormale).	93
<b>Figure.27</b> : Spermocytogramme (x40) (TA : tête anormale). (A : angulation).	93
<b>Figure.28</b> : Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°01).	116
<b>Figure.29</b> : Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°02).	117
<b>Figure.30</b> : Syndrome de Klinefelter 47,XXY (x100) (Cas n°04).	118
<b>Figure.31</b> : Syndrome de Klinefelter 47, XXY (x100) (Cas n°06).	119
<b>Figure.32</b> : Syndrome de Klinefelter 47, XXY (x100) (Cas n°07).	120
<b>Figure.33</b> : Syndrome de Klinefelter 47, XXY (x100) (Cas n°08).	121
<b>Figure.34</b> : Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°10).	122
<b>Figure.35</b> : Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°11).	123
<b>Figure.36</b> : Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°12).	124
<b>Figure. 37</b> : Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°13).	125
<b>Figure.38</b> : Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°14).	126



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

- Figure.39** : Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°15). 127
- Figure.40** : Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°16). 128
- Figure.41** : Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°17). 129
- Figure.42** : Caryotype masculin numériquement normal 46, XY (x100) (Cas n°18). 130





## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

### LISTE DES TBLEAUX

<b><u>Tableau.1</u></b> : Les gènes critiques impliqués dans la détermination génétique du sexe (50).	20
<b><u>Tableau.2</u></b> : Exemple de causes génétiques d'infertilité chez des patients de phénotype masculine	Annexe
<b><u>Tableau.3</u></b> : Terminologie et valeurs normales du sperme prises en compte dans ce travail (4, 5,2).	57
<b><u>Tableau. 4</u></b> : Définition du spermatozoïde normal et des différentes anomalies observées lors du spermocytogramme (4).	Annexe
<b><u>Tableau.5</u></b> : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients tout âge confondu.	72
<b><u>Tableau.6</u></b> : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients dont l'âge est inférieur à 25 ans.	72
<b><u>Tableau.7</u></b> : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients dont l'âge est compris entre 26 et 30 ans.	73
<b><u>Tableau.8</u></b> : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients dont l'âge est compris entre 31 et 35 ans.	73
<b><u>Tableau.9</u></b> : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients dont l'âge est compris entre 36 et 40 ans.	73
<b><u>Tableau.10</u></b> : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients dont l'âge est compris entre 41 et 45 ans.	74
<b><u>Tableau.11</u></b> : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients dont l'âge est compris entre 46 et 50 ans.	74
<b><u>Tableau.12</u></b> : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients dont l'âge est supérieur à 50 ans.	74
<b><u>Tableau.13</u></b> : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients ayant antécédent urogénital.	75
<b><u>Tableau.14</u></b> : Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients ayant un antécédent de varicocèle.	75



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

---

<b>Tableau.15 :</b> Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients ayant un antécédent d'infection urogénitale.	75
<b>Tableau.16:</b> Matrice de corrélation de <b>Pearson</b> des caractéristiques du sperme prises deux à deux tout âge confondu.	77
<b>Tableau.17:</b> Matrice de corrélation de <b>Pearson</b> des caractéristiques du sperme prises deux à deux des patients dont l'âge est inférieur à 25 ans.	78
<b>Tableau.18:</b> Matrice de corrélation de <b>Pearson</b> des caractéristiques du sperme prises deux à deux des patients dont l'âge est entre 26 et 30 ans.	79
<b>Tableau.19:</b> Matrice de corrélation de <b>Pearson</b> des caractéristiques du sperme prises deux à deux des patients dont l'âge est entre 31 et 35 ans.	70
<b>Tableau.20:</b> Matrice de corrélation de <b>Pearson</b> des caractéristiques du sperme prises deux à deux des patients dont l'âge est entre 36 et 40 ans.	81
<b>Tableau.21:</b> Matrice de corrélation de <b>Pearson</b> des caractéristiques du sperme prises deux à deux des patients dont l'âge est de 41 à 45 ans.	82
<b>Tableau.22:</b> Matrice de corrélation de <b>Pearson</b> des caractéristiques du sperme prises deux à deux des patients dont l'âge est entre 45 à 50 ans.	83
<b>Tableau.23:</b> Matrice de corrélation de <b>Pearson</b> des caractéristiques du sperme prises deux à deux des patients dont l'âge est supérieur à 50 ans.	84
<b>Tableau.24:</b> Résultats de la comparaison entre les classes d'âge pour les différents paramètres.	85
<b>Tableau.25 :</b> Paramètres statistiques de base des caractéristiques du sperme des patients ayant un spermocytogramme normal.	94



**Tableau.26:** Matrice de corrélation de **Pearson** des

95

caractéristiques du sperme prises deux à deux des patients qui ont  
bénéficié d'un spermocytogramme.

ANNEXE



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES


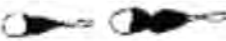




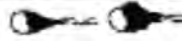









**Tableau.2** : Exemple de causes génétiques d'infertilité chez des patients de phénotype masculine(66).

Mécanismes et causes génétiques d'infertilité	Caryotype ou gène Pathologique et son locus	Fréquence chez Les nouveaux-nés
<b>Hypothalamique</b>		
Syndrome de Kallmann de Morsier	KAL1(Xp22.3)-KAL2(8p11.2)	1/30 000
Hypoplasie congénitale surrénalienne	DAX-1 (Xp21)	Rare
Syndrome de Prader-Willi	Dél 15q11-13 (75%)	1/20 000
<b>Hypophysaire</b>		
Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) par déficit En 21-hydroxylase (90% des HCS)	6p21.3	1/5000
Mutation du gène récepteur à la GnRH	4q21.2	rare
Dysplasie septo-optique	HESX1 (3p21.1)	rare
Déficit isolé en LH	LHB (19q13.3)	rare
Déficit isolé en FSH	FSHB (11q13)	rare
Déficit antéhypophysaire combiné	PROP-1 (5q35)	rare
Bthalassémie	11p15	1/20-30
Drépanocytose	11p15.5	1/600
<b>Testiculaire</b>		
Anomalies du nombre de chromosomes		
Syndrome de Klinefelter	47XXXY ou 64XY-47XXY	1/500
Dysgénésie gonadique mixte	45XO/46XY	1/1500
Syndrome du male XYY	XYY	1/1000
Anomalies de structures chromosomiques ou géniques		
Délétion, translocation, inversion, duplications chromosomiques		1/600-1/1000
Micro délétions AZF a, b, c	Yq	1/4000
Syndrome du male XX	Translocation SRY (75%)	1/20 000
Mutation du récepteur aux androgènes	Xq11-12	1/60 000
Mutation de la alpha-réductase 2	2p23	rare
Hyperplasi congénitale des surrénales par déficit En 17 B-hydroxystéroïde déshydrogénase(type IV)	1p11-13	rare
Déficit en récepteurs en LH ou FSH	2p21	rare
Dyskinésies ciliares primitives (Kartagener et Usher)	1p35.1	1/30 000
Syndrome de Noonan	PTPN11	1/2000
Maladie de Steinert	19q13.2	1/8000
<b>Post-testiculaire</b>		
Agénésie vésiculodéférentielle bilatérale	CFTR (7p31.2)	1/2500
Syndrome de persistance des canaux mullériens	AMH (19p13.3) ou récepteur AMH (12q13)	Rare
Syndrome de Young	?	1/1000



## LES ASPECTS CYTOGENETIQUES DES INFERTILITES MASCULINES

**Tableau. 4:** Définition du spermatozoïde normal et des différentes anomalies observées lors du spermocytogramme (4).

Morphologiquement normal			Tête de forme ovale très régulière, 4,0-5,0 µm de long, 2,5-3,0 µm de large, région acrosomique bien définie, homogène, de contour net et représentant 40-70% de la surface, pièce intermédiaire représentant 1,5-2 fois la longueur de la tête, dans l'axe de la tête, pièce principale mesurant environ 45 µm, dans l'axe de la pièce intermédiaire, de contour régulier et d'aspect homogène
Anomalies de la tête	Allongé		Longueur plus grande que la normale et largeur normale
	Aminci		Largeur plus petite que la normale et longueur normale
	Microcéphale		Longueur et largeur plus petites que la normale; dans cette catégorie entrent les têtes rondes
	Macrocéphale		Longueur et largeur plus grandes que la normale
	Multiple		> 1 tête / spermatozoïde, accolées ou dissociées
	Base anormale		Anomalies de contour ou de texture de la région postacrosomique
	Acrosome anormal ou absent		Anomalies de contour, de taille ou inhomogénéité de la région acrosomique - absence d'acrosome
Anomalies de la pièce intermédiaire	Reste cytoplasmique		Prise en compte uniquement des restes cytoplasmiques ayant une surface supérieure au tiers de la surface d'une tête normale
	Amincie		Diamètre de la pièce intermédiaire inférieur ou égal à celui de la pièce principale dans sa partie initiale
	Angulée		Axe de la pièce intermédiaire et axe de la tête ou axe de la pièce principale formant un angle net ou flagelle non implanté dans l'axe de la tête
Anomalies du flagelle	Absent		Têtes isolées comptées dans cette catégorie (on ne recense pas conjointement les flagelles isolés dans la grille)
	Ecourté		Flagelle significativement écourté (< 5 fois la longueur de la tête) au moins écourté
	Irrégulier		Diamètre de la pièce principale variable, présentant des rétrécissements ou des élargissements
	Enroulé		Flagelle enroulé autour de la tête ou en dehors de la tête
	Multiple		> 1 flagelle / spermatozoïde, pièce intermédiaire commune ou multiple



