



HAL
open science

Aspect génétique de l'infertilité masculine : de la recherche à la clinique

M. Ben Rhouma, O. Okutman, J. Muller, M. Benkhalifa, H. Bahri, K. Ben Rhouma, O. Tebourbi, S. Viville

► To cite this version:

M. Ben Rhouma, O. Okutman, J. Muller, M. Benkhalifa, H. Bahri, et al.. Aspect génétique de l'infertilité masculine : de la recherche à la clinique. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2019, 47, pp.54 - 62. 10.1016/j.gofs.2018.11.004 . hal-03486602

HAL Id: hal-03486602

<https://hal.science/hal-03486602>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Titre : Aspect génétique de l'infertilité masculine : de la recherche à la clinique

Genetic aspects of male infertility: from bench to clinic

Auteurs: Maroua Ben Rhouma^{1,2,3}, Ozlem Okutman^{1,3}, Jean Muller³, Moncef Benkhalifa⁴, Hatem Bahri⁵, Khémais Ben Rhouma², Olfa Tebourbi², Stéphane Viville^{1,3}

Adresses :

¹Institut de Parasitologie et Pathologie Tropicale, EA 7292, Fédération de Médecine Translationnelle, Université de Strasbourg, 3 rue Koeberlé, 67000 Strasbourg, France

² Laboratoire de Physiologie Intégrée, UR11S33, Université de Carthage, Faculté des Sciences de Bizerte, 7021 Jarzouna-Bizerte, Tunisie

³Laboratoire de Diagnostic Génétique, UF3472-génétique de l'infertilité, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

⁴Médecine de la Reproduction et Cytogénétique Médicale CHU et Faculté de Médecine, Université de Picardie Jules Verne, 80000, Amiens, France.

⁵Alyssa Fertility Group, Clinique Alyssa, Rue du lac Léman 1053, Les berges du lac - Tunis, Tunisie

Auteur de correspondance :

Stéphane Viville

Email: stephane.viville@unistra.fr

Fax: 03 69 55 18 94

1 **Résumé :**

2 **Objectif :** L'objectif de notre revue est de faire le point sur l'état actuel de la recherche
3 concernant la génétique de l'infertilité masculine. Nous nous concentrerons sur les anomalies
4 génétiques, qui peuvent conduire à une infertilité masculine non syndromique et les tests
5 génétiques proposés pour les patients. Elle s'adresse principalement aux cliniciens et
6 biologistes de la médecine de la reproduction.

7

8 **Méthode :** Une revue complète de la littérature scientifique disponible sur PubMed a été
9 réalisée en utilisant des mots-clés liés à l'infertilité masculine et la génétique. Dans la mesure
10 où les premiers gènes liés à l'infertilité masculine non-syndromique ont été identifiés après les
11 années 2000, la recherche bibliographique a été conduite après cette date.

12 **Résultats :** Trente-trois gènes ont été identifiés comme responsables d'une infertilité
13 masculine non syndromique. L'évolution des techniques basées sur l'analyse du génome
14 entier ont permis le développement de méthodes plus fructueuses dans l'identification de
15 nouveaux gènes et de mutations induisant un phénotype d'infertilité. À travers cet article,
16 nous proposons, par des exemples concrets, une approche clinique pour les tests génétiques en
17 prenant en compte les altérations des analyses spermatiques.

18 **Conclusions :** L'identification et la caractérisation de ces gènes et des mutations responsables
19 de certains phénotypes d'infertilité permettent une meilleure prise en charge et un traitement
20 mieux adapté aux patients ainsi qu'une meilleure compréhension des mécanismes
21 physiopathologiques de la gamétogenèse humaine.

22 **Abstract:**

23 **Objectives:** The objective of our manuscript is to review the current state of research on the
24 genetics of male infertility, highlighting the genetic abnormalities that can lead to non-
25 syndromic male infertility and genetic testing proposed to patients. It is intended primarily for
26 clinicians and biologists of reproductive medicine.

27 **Methods:** A comprehensive review of the scientific literature available on PubMed was
28 conducted using keywords related to male infertility and genetics. Since the first genes related
29 to non-syndromic male infertility were identified after the 2000s, bibliographic research was
30 conducted after this date.

31 **Results:** Thirty-three genes have been identified as responsible for non-syndromic male
32 infertility. The evolution of techniques based on whole genome analysis has allowed the
33 development of more successful methods in the identification of new genes and mutations
34 inducing an infertility phenotype. Through this article, we propose, by concrete examples, a
35 clinical approach for genetic tests considering the semen analysis alterations.

36 **Conclusions:** The identification and characterization of these genes and the mutations
37 responsible for certain infertility phenotypes allow better management and better treatment for
38 patients as well as a better understanding of the physiopathological mechanisms of human
39 gametogenesis.

40 **Mots clés :** infertilité masculine, non-syndromique, panel de gènes, séquençage haut débit,
41 génétique

42 **Key words:** male infertility, non-syndromic, gene panel, whole exome sequencing, genetics

43

44 **Introduction :**

45 L'infertilité est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme l'incapacité
46 d'un couple à procréer ou à mener une grossesse à terme après un an ou plus de rapports
47 sexuels réguliers et non protégés [1].

48 L'infertilité représente un réel problème de santé publique et elle est considérée comme une
49 pathologie à part entière. De nos jours, 10-15% des couples ont des difficultés à procréer.
50 Dans 50% des cas, la cause est due à un facteur féminin, dans 20-30% des cas à un facteur
51 masculin et dans les 20-30% restant il s'agit de la combinaison de facteurs féminins et
52 masculins [2]. L'aptitude à procréer dépend du bon fonctionnement coordonné des systèmes
53 reproducteurs masculin et féminin. Différentes causes peuvent être à l'origine de cette
54 incapacité à procréer : des troubles endocriniens, des maladies infectieuses, des obstructions
55 du tractus génital, un défaut de la gamétogenèse féminine ou masculine, des défauts
56 d'implantation, des problèmes d'érection ou d'éjaculation [3], voire des problèmes
57 psychologiques ou psychiatriques. Des études ont aussi montré que l'environnement et le
58 mode de vie pouvaient affecter la fertilité [4].

59 La complexité du processus reproductif explique pourquoi l'étiologie de peu de cas
60 d'infertilité est établie. En effet, 40% des cas restent idiopathiques [5]. Parmi ces infertilités
61 idiopathiques, il est avancé que près de 50% d'entre elles pourraient être liées à une anomalie
62 chromosomique et/ou génétique [6].

63 Depuis les années 1970, il est acté que des anomalies chromosomiques et/ou génétiques
64 peuvent affecter le potentiel de fertilité [7]. Celles-ci peuvent être classées en deux catégories,
65 (i) les anomalies du caryotype comprenant les anomalies de nombre ou de structure et (ii) les
66 anomalies génétiques affectant spécifiquement un gène. Concernant les anomalies génétiques,
67 nous pouvons distinguer les pathologies syndromiques, affectant plusieurs fonctions
68 physiologiques dont l'infertilité. Ce groupe définit l'infertilité syndromique. Dans la très vaste
69 majorité des cas, cette infertilité n'est pas le souci premier et elle peut ne pas être
70 diagnostiquée. Pour les infertilités non-syndromiques, les mutations génétiques induisent
71 uniquement une absence ou une anomalie de la spermatogenèse. Dans cette revue de la
72 littérature, nous allons nous concentrer sur les gènes liés aux infertilités non-syndromiques.

73 L'essor de la biologie moléculaire et de la génétique médicale ont permis d'explorer de
74 nouvelles pistes et la découverte de nouvelles étiologies de l'infertilité masculine d'ordre
75 génétique. Depuis une dizaine d'années, nous observons l'émergence d'un nouveau domaine

76 de recherche, la « génétique de l'infertilité ». En effet, les nouveaux outils de la génétique,
77 permettant l'analyse du génome dans sa globalité, ont permis l'identification d'un nombre
78 grandissant de gènes dont les mutations conduisent à des phénotypes d'infertilité. Les
79 premiers succès dans le domaine ont aussi attiré un nombre important de nouveaux acteurs.
80 De ce fait, il est aisé de prédire que la liste de gènes de « l'infertilité » va s'accroître de
81 manière exponentielle au moins dans les dix prochaines années. Parallèlement, l'offre
82 diagnostic va aller grandissante. Nous pouvons ainsi espérer que le taux d'infertilités
83 idiopathiques va se réduire et qu'il sera possible de poser un diagnostic pour un nombre de
84 plus en plus important de couples.

85 La mise en place de nouveaux outils diagnostics va modifier la stratégie de prise en charge
86 des couples et intégrer la génétique dans la pratique quotidienne de l'Assistance Médicale à la
87 Procréation (AMP) [8]. En effet, un lien très étroit existe entre la pratique de l'AMP et celle
88 de la génétique. L'une contribue à la naissance d'enfants et donc à la transmission du
89 patrimoine génétique d'une génération à la suivante et l'autre s'assure que ce patrimoine n'est
90 pas affecté d'anomalies délétères [9].

91 Une première ébauche du génome humain a été achevée en 2000 (annoncée conjointement par
92 le président américain Bill Clinton et le Premier ministre britannique Tony Blair le 26 juin
93 2000). C'est une pierre angulaire importante dans le domaine de la génétique humaine. C'est
94 la raison pour laquelle nous limitons, dans cette revue, notre recherche bibliographique après
95 l'année 2000. Les lecteurs ciblés sont les cliniciens et les biologistes de la médecine de la
96 reproduction humaine, et nous nous concentrons sur l'infertilité masculine non syndromique
97 causée par des mutations génétiques. Dans un premier temps, nous décrivons la prise en
98 charge initiale des patients présentant une anomalie du spermogramme ou du
99 spermocytogramme et nous décrivons brièvement les stratégies permettant l'identification des
100 gènes d'infertilité. Nous présentons, ensuite, sous forme de cas concrets, les différentes
101 indications où un diagnostic génétique peut être proposé lors d'infertilité masculine. Les
102 examens génétiques sont généralement réalisés dans un but étiologique, mais ils permettent
103 également une prise en charge adaptée aux patients et, éventuellement, aux membres de leur
104 famille.

105

106

107 **Le spermogramme et le spermocytogramme comme examen biologique de base de**
108 **l'investigation de l'infertilité masculine**

109 Brièvement, car ceci n'est pas l'objet de cette revue, lorsqu'un couple se présente en
110 consultation pour un souci d'infertilité, le médecin procède tout d'abord à un interrogatoire
111 précis sur les antécédents familiaux et personnels pour obtenir, par exemple, des informations
112 sur la fréquence, la qualité des rapports sexuels et le style de vie. Des examens
113 complémentaires adaptés à chaque couple seront demandés pour mieux orienter le médecin et
114 essayer de définir une étiologie.

115 Pour l'homme, le spermogramme est un examen systématique et indispensable. Il doit être fait
116 en première intention sans attendre d'autres résultats ni du patient ni, encore moins, de la
117 patiente.

118 D'après le manuel de laboratoire pour le traitement et l'examen du sperme humain de l'OMS
119 (5^{ème} édition, 2010), le spermogramme est défini comme une analyse quantitative du sperme
120 fondamentale dans l'évaluation de la fertilité masculine. Elle permet de mesurer des
121 paramètres comme le nombre, la mobilité et la vitalité des spermatozoïdes [10]. Le
122 spermocytogramme, d'un autre côté, est une analyse qualitative qui permet d'étudier la
123 morphologie des spermatozoïdes.

124 Le stress, le manque de sommeil, le travail, des problèmes émotionnels, une abstinence trop
125 longue ou trop courte ainsi qu'une mauvaise hygiène de vie (alcool, tabac, obésité,
126 drogues...) peuvent affecter le nombre de spermatozoïdes. C'est pourquoi le diagnostic doit
127 être basé sur au moins deux analyses spermatiques.

128 Par suite du diagnostic d'infertilité masculine, nous proposons le flux de travail présenté dans
129 la figure I. Les résultats du spermogramme peuvent conduire à la réalisation d'un caryotype et
130 à la recherche de micro-délétion du chromosome Y.

131

132 Les anomalies du caryotype représentent une cause majeure de l'infertilité masculine. Elles
133 peuvent être subdivisées en aneuploïdie des chromosomes sexuels, en anomalies de structure
134 ou en variation du nombre de copies. Environ 15% des patients azoospermiques et 2% des
135 patients oligospermiques présentent une anomalie du caryotype [11], alors que ce taux est de
136 0,6% dans la population générale [12]. Ces anomalies peuvent être héritées ou *de novo*.

137 La cause génétique la plus commune de l'azoospermie est le Syndrome de Klinefelter (SK),
138 avec une formule chromosomique 47,XXY. Il est retrouvé chez 14% des patients
139 azoospermiques [13,14]. Dans tous les cas de SK, et quel que soit l'âge du patient, une
140 biopsie testiculaire (TESE) associée à une Injection Intracytoplasmique de spermatozoïde
141 (ICSI) permet à 50% des patients de devenir pères [15]. Jusqu'à présent, les études suggèrent
142 que le risque d'anomalies chromosomiques chez la descendance des patients 47, XXY est
143 faible ; par conséquent, le conseil génétique peut être rassurant pour le suivi de la grossesse
144 [16,17]. Quoiqu'il en soit et en l'absence d'informations formellement concluantes, ces
145 couples doivent avoir un conseil génétique et un suivi rapproché.

146 Les translocations, les inversions et les micro-délétions du chromosome Y sont considérées
147 comme des anomalies chromosomiques de structure. Elles incluent un réarrangement anormal
148 au niveau des chromosomes sans perte de matériel génétique ainsi que la perte ou le gain d'un
149 ou d'une partie du chromosome. En dehors de l'infertilité, ces patients présentent un
150 phénotype normal. Les translocations concernant les autosomes, qu'elles soient
151 robertsoniennes ou réciproques, ont des effets très variables sur la spermatogenèse. Cela peut
152 aller d'une azoospermie à un spermogramme quasi normal. Les translocations réciproques
153 impliquant le chromosome X conduisent, dans la majorité des cas, et pour une raison non
154 encore élucidée, à une azoospermie [18].

155 Les translocations robertsoniennes induisent une oligozoospermie modérée, mais variable.
156 Des paramètres spermatiques normaux sont retrouvés chez 30% des porteurs de translocations
157 robertsoniennes. L'étude par la technique FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) du
158 contenu chromosomique des spermatozoïdes de ces patients, montre un taux d'aneuploïdie de
159 l'ordre de 12% [19]. Leur prévalence est de 0,8% chez les hommes infertiles (1,6% et 0,09%
160 respectivement chez les hommes oligozoospermiques et azoospermiques), ce qui est 9 fois
161 plus élevé dans la population générale [20]. Inversement, les translocations réciproques sont
162 plus fréquentes chez les patients azoospermiques que chez les oligospermiques [21]. Les
163 inversions sont très rarement retrouvées chez des hommes infertiles. En termes de taux
164 d'aneuploïdie, les translocations réciproques conduisent à des situations complexes. En effet,
165 ce taux observé au niveau des spermatozoïdes des patients porteurs d'une translocation
166 réciproque est extrêmement variable allant de 40 à 80% [22,23]. Dans la mesure où ces
167 translocations réciproques ne présentent que très peu de récurrences et que, de ce fait, chaque
168 patient présente une translocation spécifique, il est, actuellement, impossible d'avoir des
169 éléments prédictifs de ces taux d'aneuploïdies.

170 Les risques associés à ces aneuploïdies spermatiques sont : des arrêts de développement plus
171 ou moins précoces conduisant à une absence d'implantation pour les plus précoces, à une
172 fausse couche voire à la naissance d'enfants porteurs d'anomalies chromosomiques
173 conduisant à des phénotypes de sévérité variable. Il est possible de proposer à ces couples soit
174 un recours au diagnostic prénatal (DPN) ou au diagnostic préimplantatoire (DPI).

175 Le rôle fondamental du bras long du chromosome Y a été mis en évidence grâce aux travaux
176 de Tiepolo et Zuffardi en 1976. Ces derniers ont identifié, en analysant le caryotype de six
177 hommes azoospermiques, une large délétion du bras long du chromosome Y. L'analyse
178 ultérieure de cette région, dénommée AZF pour *AZoospermia Factor*, a permis de la
179 subdiviser en trois sous-région appelées AFZa, AZFb et AZFc [7]. De ce fait, en cas
180 d'azoospermie ou d'oligospermie sévère (nombre de spermatozoïdes inférieure à 5 millions
181 de spermatozoïdes/ml dans l'éjaculat, selon l'OMS [10]), l'absence d'anomalie du caryotype
182 doit inciter le médecin traitant à demander une recherche d'une micro-délétion du
183 chromosome Y [24].

184 Des micro-délétions du chromosome Y sont retrouvées chez près de 15% des hommes atteints
185 d'azoospermie non obstructive et 5 à 10% des hommes atteints d'oligospermie sévère [25].
186 Les délétions Yq concernent dans 80% des cas la région AZFc, dans 1 à 5% des cas la région
187 AZFb et dans 0,5 à 4% des cas la région AZFa. En plus de ces délétions, il est possible
188 d'observer des délétions complètes de la région AZF ou AZFbc [24] ; dans tous les cas, cela
189 s'accompagne d'une azoospermie, pour laquelle il est inutile de proposer une biopsie
190 testiculaire. La figure II résume les conséquences des différentes délétions du chromosome Y.

191 Les délétions complètes de la région AZFa conduisent à un syndrome de « Cellules de Sertoli
192 seules » (*Sertoli Cell Only Syndrome (SCOS)*) et les délétions complètes de la région AZFb
193 ou AZFbc induisent un arrêt complet de maturation des cellules germinales [24]. Il en résulte
194 une azoospermie. A de très rares exceptions près, il a été retrouvé des spermatozoïdes lors
195 d'une TESE chez des patients présentant une délétion complète d'AZFb ou AZFbc. Mais
196 aucune grossesse biochimique ou clinique n'a été décrite chez des patients avec une micro-
197 délétion complète d'AZFb ou AZFbc [26–28].

198 En revanche, un patient présentant une délétion AZFc peut présenter un phénotype allant de
199 l'oligozoospermie plus au moins sévère à l'azoospermie. Dans un tel cas, l'absence de
200 spermatozoïde dans l'éjaculat n'est en rien prédictive du résultat de la biopsie testiculaire, elle
201 est donc justifiée. En effet, chez 50% des patients présentant une délétion AZFc, la biopsie

202 testiculaire est positive. Un débat reste non résolu sur la possibilité de l'aggravation de ces
203 oligospermies au cours du temps [29]. Il est donc important de proposer une cryopréservation
204 spermatique aux patients présentant une micro-délétion de AZFc.

205 La région AZFc est constituée de séquences répétées appelées amplicons et organisées en
206 structures palindromiques présentant des séquences quasi identiques, la rendant plus
207 susceptible aux réarrangements génomiques tels que les délétions, les inversions ou les
208 duplications. [30].

209 Parmi ces délétions, la première décrite et la mieux caractérisée résulte de la recombinaison
210 entre les amplicons b2 et b4. Cette délétion supprime la totalité de AZFc induisant une
211 oligospermie plus ou moins sévère. [30]

212 Des micro-délétions partielles ont également été décrites au niveau de la région AZFc. Parmi
213 celles-ci, la délétion gr/gr est souvent considérée comme un polymorphisme puisqu'on la
214 retrouve chez environ 3% des hommes infertiles. [30] Son implication dans l'infertilité reste
215 controversée. Plusieurs études ont identifié la délétion comme un facteur de risque pour une
216 atteinte de la spermatogenèse, tandis que d'autres n'ont pas retrouvé une corrélation.[31] Les
217 délétions b1/b2, b2/b3 ne semblent pas avoir d'effets sur les paramètres spermatiques [32].

218

219

220 Parmi les autres formes d'anomalies des analyses spermatiques, on retrouve la
221 tératozoospermie et l'asthénospermie qui ne sont pas des indications de caryotype ou de
222 recherche de micro-délétions du chromosome Y. En revanche, comme nous allons le voir, une
223 recherche génétique à visée diagnostic peut être proposée.

224

225

226

227 **Identification de gènes de « l'infertilité »**

228 Avant d'exposer les différents patients qui peuvent bénéficier d'un diagnostic génétique, nous
229 souhaitons, brièvement, exposer les méthodes qui permettent d'identifier des gènes de
230 « l'infertilité ». En effet, dans la mesure où le clinicien joue un rôle important dans cette

231 identification, il nous paraît important qu'il sache comment contribuer à cette recherche. Le
232 clinicien est l'acteur qui va recruter les patients qui, par leur analyse, vont permettre
233 l'identification des gènes de l'infertilité.

234 Pour identifier des mutations, les généticiens ont différentes stratégies à leur disposition.
235 L'une des plus anciennes, mais pas la plus fructueuse, donc de moins en moins utilisée, est
236 dite du « gène candidat ». Celle-ci est basée sur le postulat que la fonction d'un gène est
237 conservée au cours de l'évolution. Ainsi, un gène d'infertilité chez un modèle animal devrait,
238 s'il est muté, provoquer un phénotype similaire chez l'homme à celui observé chez le modèle
239 animal, le plus souvent la souris. Il devient alors un gène candidat. Il s'agit d'identifier une
240 cohorte de patients présentant un phénotype similaire à celui du modèle (la souris) et de
241 séquencer l'homologue humain chez ces patients. Cette méthode est longue et laborieuse pour
242 un résultat très aléatoire. Jusqu'à présent un seul gène a été identifié avec certitude par cette
243 stratégie, *TEX11* [33]. À noter que ce gène a également été identifié avec la technique de
244 « puce d'hybridation génomique comparative » (*CGH array*) par un autre groupe [34].

245 Cette approche est à abandonner pour lui préférer des approches d'analyse du génome entier
246 qui sont bien plus efficaces, voire moins coûteuses. Celles-ci peuvent se faire par l'analyse
247 des « Polymorphismes de nucléotide simple » (*single nucleotide polymorphism (SNP)*), par
248 *CGH array* ou par séquençage haut débit. Cette dernière méthode devient celle de prédilection
249 du fait de son efficacité et de la baisse considérable du coût. Elle peut être utilisée pour le
250 séquençage du génome entier soit près de 3 milliards de paires de bases ou uniquement des
251 parties codantes, appelé « exome », du génome, soit 2% du génome donc de l'ordre de 60
252 millions de paires de bases. Sachant que 80 à 85% des mutations pathogènes sont retrouvées
253 dans l'exome [35] et que la complexité de l'analyse bio-informatique augmente avec la taille
254 du génome séquencé, la majorité des travaux sont réalisés par séquençage de l'exome.

255

256

257

258 **Recrutement des patients pour l'identification de gènes de l'infertilité**

259 Comme toute recherche en génétique humaine, celle-ci est basée sur l'étude de patients, ici
260 des patients infertiles. Mais ceci ne suffit pas, afin d'espérer mener à bien de telles études la

261 qualité du diagnostic est primordiale, d'où l'importance du clinicien et du biologiste dans ce
262 recrutement.

263 Différentes cohortes de patients peuvent être étudiées. Il peut s'agir d'un groupe de patients,
264 plus ou moins important, présentant un phénotype identique. Dans un tel cas, il est recherché
265 une mutation fréquente dite fondatrice car propagée à partir d'un ancêtre commun aux
266 porteurs de cette mutation, un effet fondateur. C'est le cas, par exemple, de la mutation
267 c.144delC (p.L49Wfs22) du gène *AURKC* qui est retrouvée chez 50% des patients originaire
268 d'Afrique du Nord présentant une macrocéphalie [36].

269 Il peut aussi s'agir d'un phénomène récurrent qui, du fait de l'architecture spécifique d'un
270 locus génomique, présente une fragilité particulière. C'est le cas de la délétion du gène
271 *DPY19L2*, dans le cas de la globozoospermie. En effet, cette délétion est retrouvée dans plus
272 de 60% des cas de globozoospermie du fait de la présence autour du gène de deux séquences
273 répétées hautement identiques, des séquences *Low Copy Repeats* (LCR), susceptibles de
274 recombiner entre elles et provoquer la délétion de *DPY19L2*. [37–39].

275 Du fait des multiples causes possibles, génétiques ou non, et du niveau bas de discernement
276 des diagnostics en infertilité, cette approche d'étude de cohortes de patients est très risquée.
277 L'homogénéité des phénotypes pour les cas individuels reste une difficulté majeure. Pour ne
278 citer qu'un exemple, il existe de multiples causes d'azoospermie et il est très difficile, voire
279 impossible, de les classer. Actuellement, 17 gènes ont été identifiés conduisant, lorsqu'ils sont
280 mutés, à une oligozoospermie sévère et/ou une azoospermie non-syndromique [33,40–52].
281 Une telle approche permet de mettre en évidence des modes transmissions de tout ordre,
282 récessif, dominant ou lié au chromosome X.

283 L'aspect héréditaire est généralement attesté par l'existence de cas familiaux de la pathologie.
284 Une approche alternative, pour identifier les gènes impliqués dans l'infertilité, consiste à
285 analyser de grandes familles avec une infertilité masculine bien documentée et avec un degré
286 de consanguinité. Comme l'étiologie génétique du phénotype en question pour ces familles
287 est identique, il y a une forte probabilité que la cause soit identique, l'analyse en est
288 simplifiée. De ce fait, les généticiens ont une certaine appétence pour les familles
289 consanguines. Ainsi, le clinicien ou le biologiste de la reproduction sont sollicités pour le
290 recrutement de familles, consanguines ou non, avec un ou plusieurs cas dans la même famille.
291 Là encore les limitations viennent de l'hypothèse que ces familles vont présenter des défauts
292 dans le même gène et dans la qualité du diagnostic. Dans cette stratégie, le mode de

293 transmission récessive est privilégié, mais le mode dominant ou lié au chromosome X ne peut
294 pas être complètement exclu.

295 Que ce soit par l'analyse d'une cohorte de patients ou de cas familiaux, l'identification d'un
296 variant au sein d'un gène nécessite de démontrer qu'il s'agit bien d'une mutation, c'est-à-dire
297 que ce variant est bien la cause de la pathologie observée. En effet, le génome est parsemé de
298 variants (la plupart, d'après les connaissances actuelles, correspondent à des polymorphismes
299 sans conséquences phénotypiques) et lors de telles études génétiques de nombreux variants
300 restent de signification inconnue. Certains variant restent, faute de connaissances suffisantes,
301 impossibles à classer, leur effet causal est incertain, il est alors considéré comme un « variant
302 de signification incertaine » (*variant of uncertain (or unknown) significant, VUS*) [53].

303 Il y a différentes méthodes, non exclusives, pour démontrer qu'un variant est causal ou non.
304 Dans un premier temps, il est possible d'interroger des bases de données afin de déterminer à
305 quelle fréquence ce variant est retrouvé dans une large population. Il est, par exemple,
306 possible d'analyser la base de données gnomAD (*The Genome Aggregation Database*) qui
307 inclut les données de 123,136 séquençages de l'exon et 15,496 séquençages du génome
308 d'individus non apparentés [54]. En effet, si le variant est fréquemment retrouvé, il est peu
309 probable qu'il soit causal car cela signifierait qu'une large part de la population serait atteinte
310 par cette pathologie. En général, il est admis qu'un variant peut être considéré comme
311 intéressant si sa fréquence est inférieure à 1% [55]. Un autre critère de sélection d'un gène est
312 son profil d'expression qui doit être compatible avec le phénotype étudié.

313 Lorsque le gène est retenu, une étude fonctionnelle peut être élaborée. Il existe différentes
314 méthodes qui dépendent principalement du gène identifié et des connaissances déjà acquises
315 sur sa fonction. L'absence de modèles cellulaires humains capables de réaliser *in vitro* une
316 méiose limite les études fonctionnelles réalisables chez l'homme dans le domaine de
317 l'infertilité. Néanmoins, l'émergence de nouvelles techniques permettant la différenciation de
318 cellules souches pluripotentes en cellules germinales capables de réaliser une méiose devrait,
319 dans un futur proche, faciliter ces analyses fonctionnelles. Actuellement, le meilleur moyen de
320 démontrer le rôle d'une protéine est d'élaborer, si inexistant, un modèle de souris mutantes
321 pour le gène étudié, l'observation d'un phénotype similaire renforcera l'hypothèse de la
322 causalité.

323 Une autre technique convaincante pour démontrer la causalité d'un variant est l'identification
324 de mutations dans le gène identifié chez des patients présentant le même phénotype. Ceci

325 confirmera, en plus d'établir une fréquence de mutation, la causalité. Il est donc intéressant de
326 tester une cohorte de patients présentant le même défaut de spermatogenèse. L'ensemble des
327 gènes identifiés jusqu'à présent, pour lesquels assez de données ont été collectées pour les
328 considérer comme responsables d'un phénotype d'infertilité masculine non-syndromique, sont
329 présentés dans le Tableau I.

330 Pour la recherche PubMed, les mots clés suivant ont été utilisés : « *male infertility, non-*
331 *syndromic, genetic, gene mutation* ». Pour valider les mutations, gnomAD et le logiciel The
332 Alamut[®] Suite ont été utilisés.

333

334 **Cas Clinique: M. Fernand, M. Raoul, M. Paul, M. Théo, M Tomate et M. Pascal.**

335 **(Référence au film de Georges Lautner, "Les Tontons Flingueurs" 1963)**

336 Actuellement, l'outil de prédilection dans le diagnostic génétique est l'analyse d'un panel de
337 gènes par séquençage haut-débit qui est préféré au séquençage haut-débit de l'exome qui reste
338 du fait de son coût un outil de recherche.

339

340 **Azoospermie obstructive**

341 Le couple Fernand vient en consultation, le spermogramme réalisé en première intention
342 montre une azoospermie obstructive. L'examen clinique du patient met en évidence une
343 agénésie bilatérale des canaux déférents (ABCD). Une recherche de mutations du gène *CFTR*
344 (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (OMIM #602421) est recommandée.
345 En effet, l'ABCD est une des formes mineures de la mucoviscidose et dans 80 à 90% des cas
346 une ou deux mutations sont retrouvées [56,57]. Si des mutations dans le gène *CFTR* sont
347 retrouvées, cette même recherche de mutations du gène *CFTR* doit être proposée à la
348 conjointe afin d'éliminer le risque de transmettre une mucoviscidose à l'enfant à venir. Si une
349 mutation est retrouvée chez madame, un DPI peut être proposé. Récemment, le gène
350 *ADGRG2* (*adhesion G protein-coupled receptor G2*) (OMIM# 300985) a été identifié comme
351 pathogène pour l'ABCD [58]. Dans la mesure où ce gène vient d'être identifié, peu de
352 données sont disponibles. En cas de résultat négatif pour le gène *CFTR*, une analyse du gène
353 *ADGRG2* est également recommandée. Il semble que le phénotype des mutations de
354 *ADGRG2* se limite à l'ABCD. Il est raisonnable de proposer une biopsie testiculaire à ces

355 patients. Puisqu' il ne semble pas y avoir d'autre phénotype associé et que le gène est lié au
356 chromosome X, il n'est pas nécessaire de réaliser une analyse génétique de la conjointe. En
357 revanche, lors du conseil génétique, il faut informer les couples qu'une fille sur deux sera
358 porteuse de la mutation qu'elle pourra transmettre à ses fils dans un cas sur deux. Notons que
359 pour le moment, aucune femme homozygote pour une mutation de ADGRG2 n'a été décrite.
360 Il n'est donc pas possible d'exclure un phénotype chez ces patientes.

361

362 **Azoospermie non obstructive**

363 Le couple Raoul revient en consultation suite aux premières investigations. Monsieur souffre
364 d'une azoospermie non obstructive sans anomalie du caryotype, ni micro-délétion du
365 chromosome Y. Dans ce cas, il peut lui être proposé une recherche de mutation dans un panel
366 de gènes récemment identifiés (voir Tableau I). Ce test présente plusieurs avantages : il
367 permet (i) de poser un diagnostic précis et d'identifier la cause de l'infertilité ce que les
368 couples apprécient toujours, (ii) d'envisager une prise en charge adaptée du patient, voire du
369 couple et de certains membres de la famille.

370 Parmi 17 gènes identifiés (Tableau I), pour l'azoospermie, il n'y a pas de gènes prédominants,
371 donc tous doivent être testés. Jusqu'à présent, la recherche sur ces gènes n'a pas permis, en
372 raison de la rareté des patients avec des mutations, de déterminer si l'un d'entre eux pourrait
373 être utilisé comme biomarqueur pour prédire la présence ou l'absence de spermatozoïdes lors
374 d'une TESE, comme pour les délétions AZFa ou AZFb. Néanmoins, il n'y a aucun doute que
375 cette information sera disponible dans le futur.

376

377 **Oligozoospermie sévère**

378 M. Paul souffre d'une oligozoospermie sévère (< 5 millions de spermatozoïdes/ml d'éjaculat).
379 L'analyse du caryotype et la recherche de micro-délétions du chromosome Y ne révèlent
380 aucune anomalie. Tout comme M. Raoul, il peut lui être proposé une recherche de mutation
381 dans un panel de gènes récemment identifiés comme provoquant une oligozoospermie une
382 fois mutée (Tableau I). De plus, la mutation de certains gènes peut conduire à une
383 oligozoospermie évolutive dans le temps, évoluant vers une azoospermie. Dans une telle

384 situation, il est important de lui proposer une cryopréservation spermatique le plus tôt
385 possible.

386 De plus, il peut exister des sévérités variables interindividuelle y compris au sein d'une même
387 famille. Il est donc important d'interroger le patient sur la composition de sa famille, afin
388 d'informer d'éventuels frères des risques encourus. Si le patient accepte d'informer ses frères,
389 il sera alors possible de proposer un test génétique à ceux-ci et, pour ceux atteints, de leur
390 offrir la possibilité d'une cryopréservation spermatique.

391 A l'heure actuelle, ce phénomène d'aggravation du phénotype n'est suspecté que pour le gène
392 *TEX15*, mais d'autres ne peuvent pas être exclus et des recherches supplémentaires sont
393 nécessaires pour déterminer si c'est le cas ou si seules certaines mutations conduisent à une
394 aggravation du phénotype.

395

396 **Macrocéphalie**

397 Le couple Théo revient en consultation, le spermocytogramme montre une macrocéphalie
398 supérieure à 70% associée à des flagelles multiples. Dans une telle situation, il est intéressant
399 de tester le gène *AURKC* qui est retrouvé muté dans 83,7% des cas avec deux mutations
400 récurrentes [59], l'une, c.144delC (p.L49Wfs22), retrouvée principalement dans les
401 populations nord africaines et l'autre, c.744C>G5 (p.Y248), dans les populations européennes
402 [36,60]. Le fait de trouver une mutation amène à une démarche malheureuse, mais pas inutile,
403 d'arrêt de la prise en charge en fécondation *in vitro* (FIV). En effet, il a été clairement
404 démontré pour la mutation c.144delC (p. L49Wfs22) que dans une telle situation, tous les
405 spermatozoïdes présentent des anomalies du caryotype du fait de problème de disjonction
406 chromosomique lors de la méiose. La majorité des spermatozoïdes sont tétraploïdes. Il semble
407 que la méiose se poursuive sans cytokinèse [61]. Une telle étude n'a pas été menée pour les
408 autres mutations décrites, mais au vu de l'aspect macrocéphale des spermatozoïdes, il est fort
409 probable que le même phénomène soit à l'origine de la macrocéphalie. Il faut alors proposer
410 des solutions alternatives qui peuvent allées du don de sperme à l'adoption ou à l'abandon du
411 projet parental.

412

413

414 **Globozoospermie**

415 Le couple de M. Tomate revient en consultation, le spermocytogramme montre une
416 globozoospermie totale, c'est-à-dire que plus de 95% des spermatozoïdes n'ont pas
417 d'acrosome. Plusieurs gènes ont été décrits conduisant, lorsqu'ils sont mutés, à une
418 globozoospermie, parmi ceux-ci l'un prédomine puisqu'il a été retrouvé muté dans près de
419 75% des cas [38]. Il s'agit du gène *DPY19L2*, qui a été identifié pour la première fois par
420 l'étude d'une famille consanguine jordanienne [39]. Les multiples études qui ont suivi ont
421 montré qu'il s'agit majoritairement d'une pathologie génomique. En effet, dans plus de 50%
422 des cas, il est retrouvé une délétion complète du gène *DPY19L2* du fait d'un évènement de
423 recombinaison génomique entre deux séquences LCR quasi identiques situées de part et
424 d'autre du gène. À côté de cette mutation dominante, il peut être retrouvé des mutations
425 ponctuelles récurrentes comme R290H [37–39]. Parmi les autres gènes identifiés dans la
426 globozoospermie, seul *SPATA16* est un candidat fermement identifié comme causal [62,63].
427 Là encore, l'analyse génétique permet un diagnostic, d'informer le reste de la famille et une
428 prise en charge adaptée.

429 En effet, Kuentz et al ont réalisé une étude incluant une cohorte de patients souffrant de
430 globozoospermie qui a permis la proposition d'une nouvelle approche clinique afin
431 d'améliorer les résultats d'assistance médicale à la procréation avec ICSI. Ainsi, nous avons
432 montré qu'une ICSI associée à une activation ovocytaire artificielle permet de restaurer des
433 taux de fécondation identiques à ceux obtenus lors de la pratique de l'ICSI et donc des taux de
434 grossesses tout à fait satisfaisants [64]. L'explication la plus probable est que le défaut de
435 formation de l'acrosome conduit à l'absence du facteur activateur de la méiose ovocytaire, le
436 facteur phospholipase C *zeta* (PLCz), qui peut être suppléée par une activation artificielle.
437 L'utilisation des facteurs d'activations reste néanmoins interdite en France.

438

439 **Anomalies multiples des flagelles**

440 Suite aux spermogrammes qui démontrent une tératozoospermie avec des anomalies multiples
441 des flagelles, le couple Pascal revient en consultation. À ce jour, quatre gènes ont été
442 identifiés pour les problèmes flagellaires spermatiques ; *DNAH1*, *SEPT12*, *CFAP69*, *CFAP43*
443 et *CFAP44* [65–69].

444 Chez les patients présentant une mutation dans *DNAH1*, une ICSI peut être proposée, les taux
445 de fécondation et de grossesses sont similaires à ceux de l'ICSI tout venant [70]. L'intérêt
446 d'une recherche génétique de mutations dans *DNAH1*, en plus de ceux mentionnés

447 auparavant, est d'éventuellement mettre en évidence une dyskinésie ciliaire pouvant entraîner
448 d'autres signes, même si les 20 patients identifiés ont déclaré ne souffrir d'aucun autre signe.
449 En effet, *DNAHI* est impliqué dans la formation de cils, or l'importance des cils dans la mise
450 en place de certains organes et ou de leur fonctionnement a été clairement établie. Un nombre
451 grandissant de pathologies sont, maintenant, classées en ciliopathies. Tout comme les
452 asthénozoospermie, les anomalies multiples des flagelles peuvent ainsi être considérées
453 comme des ciliopathies. Il reste à établir si les effets d'une mutation dans *DNAHI* se limitent
454 aux spermatozoïdes ou peuvent aussi concerner d'autres organes où celui-ci est exprimé. Là
455 encore, il n'est pas exclu que différentes mutations aient différents effets avec des sévérités
456 variables, allant de l'atteinte exclusive des spermatozoïdes à celle d'autres organes.

457 Un patient peut présenter de multiples phénotypes, c'est à dire que son analyse spermatique
458 peut révéler un ensemble de problèmes au niveau de la motilité, du nombre et/ou de la
459 morphologie comme par exemple : l'oligoasthénotératospermie. Pour ces patients, aucune
460 préconisation claire n'est formulée ce qui rend la prise en charge difficile.

461

462 **Discussion et perspectives**

463 L'avènement des nouvelles technologies de biologie moléculaires permettant l'analyse du
464 génome complet a révolutionné la génétique de l'infertilité. En effet, en à peine dix ans, un
465 nombre croissant de gènes ont été identifiés comme responsables, lorsqu'ils sont mutés,
466 d'infertilité masculine non syndromique (Tableau I). L'identification de ces gènes n'est que
467 l'amorce d'une longue recherche qui permettra une meilleure compréhension de la
468 gamétogenèse humaine. Cependant, ce domaine de recherche commence à avoir des
469 retombées cliniques puisque se mettent en place des services de diagnostic génétique de
470 l'infertilité proposant d'analyser des panels de gènes impliqués dans divers types d'infertilité
471 masculine et féminine. Ainsi, l'offre de diagnostic génétique s'étoffe et il est maintenant
472 possible en plus de l'analyse du caryotype et des micro-délétions du bras long du
473 chromosome Y, de proposer pour les infertilités non syndromiques, l'analyse d'un nombre
474 grandissant de gènes. Ceci devient primordial dans la mesure où, en fonction du résultat de
475 cette analyse, la conduite à tenir vis-à-vis du patient, du couple ou des membres de la famille
476 peut en être modifiée. La technologie adoptée est le séquençage à haut débit d'un groupe de
477 gènes, dit « panel de gènes ». L'offre proposée va, forcément, évoluer au fur et à mesure que
478 de nouveaux gènes seront identifiés. Le choix des gènes peut varier d'un laboratoire à l'autre.

479 En effet, les données disponibles pour établir la causalité de certains variant décrits dans la
480 littérature peuvent être peu convaincantes. L'inclusion ou non de tels gènes tient de
481 l'appréciation du généticien élaborant le panel.

482 Il est aussi important de bien réaliser que « la science détient la vérité, jusqu'à preuve du
483 contraire ». Ceci est particulièrement vrai pour un domaine de recherche débutant. Ainsi, pour
484 presque tous les gènes récemment décrits en génétique de l'infertilité, il reste à déterminer la
485 fréquence des mutations retrouvées. Mis à part certains cas exceptionnels tels que la
486 globozoospermie et la macrocéphalie, cette fréquence restera probablement faible pour tous,
487 rarement plus de 1 à 2%, étant données la complexité du processus de la gamétogenèse et la
488 participation d'un nombre important de gènes. En effet, les études d'analyse d'expression
489 génique de Schultz et al. estiment que plus de 2300 gènes dans le génome de la souris sont
490 principalement exprimés dans la lignée germinale mâle. Nous pouvons extrapoler que ce
491 chiffre est très similaire chez l'homme et que, théoriquement, une mutation dans l'un de ces
492 gènes peut être responsable d'un défaut spermatique, et par conséquent, il est probable que de
493 nombreuses formes « idiopathiques » peuvent avoir une origine génétique.

494 De plus, la corrélation entre mutation et sévérité du phénotype ainsi que les éventuelles
495 variations de sévérité interindividuelle restent à définir pour tous les gènes identifiés jusqu'à
496 présent.

497 Non seulement il reste à approfondir nos connaissances des gènes déjà identifiés, mais un
498 nombre important de gènes sont encore à trouver.

499 La recherche de gènes d'infertilité conduit à l'émergence de nouvelles connaissances sur le
500 processus reproductif, ce qui mènera nécessairement à l'amélioration de la prise en charge des
501 couples en AMP. L'identification de ces gènes est le début d'une recherche à long terme.

502 Ceci est un appel à collaboration !

503 En effet, la réalisation de ces recherches se heurte à une difficulté majeure qui est le
504 recrutement des patients. De ce fait, tout clinicien qui souhaite contribuer à ces travaux,
505 devrait se rapprocher d'équipes de recherche travaillant sur le sujet. Il sera accueilli à bras
506 ouverts.

507 Dans cette optique, notre équipe recherche des collaborateurs capables de recruter des patients
508 infertiles. Nous travaillons préférentiellement sur de grandes familles consanguines, mais

509 également avec plusieurs petites familles de préférence consanguines ou des cohortes
510 d'individus d'une même région géographique et présentant le même phénotype.

511 Nous nous concentrons sur les hommes atteints d'azoospermie non obstructive comprenant
512 l'arrêt de maturation (MA) et le syndrome de cellules de Sertoli Seules (*Sertoli Cell Only*),
513 d'oligozoospermie sévère et d'anomalies flagellaires. Il va de soi que si un clinicien rencontre
514 une famille qu'il pense intéressante, nous envisagerons, avec celui-ci, la possibilité de
515 l'analyser.

516 Pour conclure, notons que l'étude de la génétique de l'infertilité est paradoxale. En effet, la
517 génétique étudie la transmission de caractères génétiques d'une génération à la suivante alors
518 que l'AMP cherche à remédier à une impossibilité de transmettre ces mêmes caractères
519 génétiques à la génération suivante.

520

521

522 **Références :**

- 523 1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The
524 International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the
525 World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. Hum Reprod.
526 2009 Nov 1;24(11):2683–7.
- 527 2. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the
528 globe. Reprod Biol Endocrinol RBE [Internet]. 2015 Apr 26;13. Available from:
529 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4424520/>
- 530 3. Schlosser J, Nakib I, Carré-Pigeon F, Staerman F. Infertilité masculine : définition
531 et physiopathologie. Ann Urol. 2007 Jun;41(3):127–33.
- 532 4. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health:
533 taking control of your fertility. Reprod Biol Endocrinol RBE. 2013 Jul 16;11:66.
- 534 5. Chianese C, Gunning AC, Giachini C, Daguin F, Balercia G, Ars E, et al. X Chromosome-Linked
535 CNVs in Male Infertility: Discovery of Overall Duplication Load and Recurrent, Patient-Specific
536 Gains with Potential Clinical Relevance. PLoS ONE [Internet]. 2014 Jun 10 [cited 2017 May
537 4];9(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4051606/>
- 538 6. Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. Best Pract Res Clin Endocrinol
539 Metab. 2011 Apr;25(2):271–85.
- 540 7. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent
541 portion of the human Y chromosome long arm. Hum Genet. 1976 Oct 28;34(2):119–24.

- 542 8. Harper J, Geraedts J, Borry P, Cornel MC, Dondorp WJ, Gianaroli L, et al. Current issues in
543 medically assisted reproduction and genetics in Europe: research, clinical practice, ethics, legal
544 issues and policy. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2014 Aug;29(8):1603–9.
- 545 9. Harper JC, Aittomäki K, Borry P, Cornel MC, de Wert G, Dondorp W, et al. Recent developments
546 in genetics and medically assisted reproduction: from research to clinical applications. *Eur J*
547 *Hum Genet EJHG*. 2017 Dec 4;
- 548 10. Organization WH. WHO laboratory manual for the examination and processing of human
549 semen [Internet]. Geneva : World Health Organization; 2010 [cited 2018 Apr 5]. Available from:
550 <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44261>
- 551 11. Mierla D, Jardan D, Stoian V. Chromosomal Abnormality in Men with Impaired Spermatogenesis
552 [Internet]. *Int J Fertil Steril*. 2014 [cited 2017 Jun 15]. Available from: /
- 553 12. Ravel C, Berthaut I, Bresson JL, Siffroi JP. Prevalence of chromosomal abnormalities in
554 phenotypically normal and fertile adult males: large-scale survey of over 10 000 sperm donor
555 karyotypes. *Hum Reprod*. 2006 Jun 1;21(6):1484–9.
- 556 13. Rives N, Joly G, Machy A, Siméon N, Leclerc P, Macé B. Assessment of sex chromosome
557 aneuploidy in sperm nuclei from 47,XXY and 46,XY/47,XXY males: comparison with fertile and
558 infertile males with normal karyotype. *Mol Hum Reprod*. 2000 Feb;6(2):107–12.
- 559 14. Walsh TJ, Pera RR, Turek PJ. The genetics of male infertility. *Semin Reprod Med*. 2009
560 Mar;27(2):124–36.
- 561 15. Plotton I, Brosse A, Cuzin B, Lejeune H. Klinefelter syndrome and TESE-ICSI. *Ann Endocrinol*.
562 2014 May;75(2):118–25.
- 563 16. Tachdjian G, Frydman N, Morichon-Delvallez N, Dû AL, Fanchin R, Vekemans M, et al.
564 Reproductive genetic counselling in non-mosaic 47,XXY patients: implications for
565 preimplantation or prenatal diagnosis: Case report and review. *Hum Reprod*. 2003 Feb
566 1;18(2):271–5.
- 567 17. Greco E, Scarselli F, Minasi MG, Casciani V, Zavaglia D, Dente D, et al. Birth of 16 healthy
568 children after ICSI in cases of nonmosaic Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2013
569 May;28(5):1155–60.
- 570 18. Ma S, Ho Yuen B, Penaherrera M, Koehn D, Ness L, Robinson W. ICSI and the transmission of X-
571 autosomal translocation: a three-generation evaluation of X;20 translocation: Case report. *Hum*
572 *Reprod*. 2003 Jul 1;18(7):1377–82.
- 573 19. Vozdova M, Oracova E, Kasikova K, Prinosilova P, Rybar R, Horinova V, et al. Balanced
574 chromosomal translocations in men: relationships among semen parameters, chromatin
575 integrity, sperm meiotic segregation and aneuploidy. *J Assist Reprod Genet*. 2013
576 Mar;30(3):391–405.
- 577 20. Prasad Lele, Madhusudan Dey, Deepak Patil, Rajesh Sharma. Genetics and male infertility
578 [Internet]. [cited 2018 Apr 6]. Available from:
579 http://www.wjpr.net/dashboard/abstract_id/2668
- 580 21. Kara M, Sen A, Cetin ES, Kargun K. Chromosomal Translocation t (10;19) (q11.2;q13.4) in an
581 Infertile Male. *Eurasian J Med*. 2014 Oct;46(3):220–3.

- 582 22. Benet J, Oliver-Bonet M, Cifuentes P, Templado C, Navarro J. Segregation of chromosomes in
583 sperm of reciprocal translocation carriers: a review. *Cytogenet Genome Res.* 2005;111(3–
584 4):281–90.
- 585 23. Morel F, Douet-Guilbert N, Le Bris M-J, Herry A, Amice V, Amice J, et al. Meiotic segregation of
586 translocations during male gametogenesis. *Int J Androl.* 2004 Aug;27(4):200–12.
- 587 24. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for
588 molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology.* 2014
589 Jan;2(1):5–19.
- 590 25. Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Palka G, Foresta C. Male infertility: role of genetic
591 background. *Reprod Biomed Online.* 2007;14(6):734–45.
- 592 26. Longepied G, Saut N, Aknin-Seifer I, Levy R, Frances A-M, Metzler-Guillemain C, et al. Complete
593 deletion of the AZFb interval from the Y chromosome in an oligozoospermic man. *Hum Reprod*
594 *Oxf Engl.* 2010 Oct;25(10):2655–63.
- 595 27. Kleiman SE, Yogev L, Lehavi O, Hauser R, Botchan A, Paz G, et al. The likelihood of finding
596 mature sperm cells in men with AZFb or AZFb-c deletions: six new cases and a review of the
597 literature (1994–2010). *Fertil Steril.* 2011 May;95(6):2005–12, 2012.e1-4.
- 598 28. Soares AR, Costa P, Silva J, Sousa M, Barros A, Fernandes S. AZFb microdeletions and
599 oligozoospermia--which mechanisms? *Fertil Steril.* 2012 Apr;97(4):858–63.
- 600 29. Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis
601 What is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod.* 2000 Jul
602 1;15(7):1431–4.
- 603 30. Repping S, Skaletsky H, Lange J, Silber S, Van Der Veen F, Oates RD, et al. Recombination
604 between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and
605 spermatogenic failure. *Am J Hum Genet.* 2002 Oct;71(4):906–22.
- 606 31. Hucklenbroich K, Gromoll J, Heinrich M, Hohoff C, Nieschlag E, Simoni M. Partial deletions in
607 the AZFc region of the Y chromosome occur in men with impaired as well as normal
608 spermatogenesis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2005 Jan;20(1):191–7.
- 609 32. O’Flynn O’Brien KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: A
610 review. *Fertil Steril.* 2010 Jan 1;93(1):1–12.
- 611 33. Yang F, Silber S, Leu NA, Oates RD, Marszalek JD, Skaletsky H, et al. *TEX11* is mutated in infertile
612 men with azoospermia and regulates genome-wide recombination rates in mouse. *EMBO Mol*
613 *Med.* 2015 Sep 1;7(9):1198–210.
- 614 34. Yatsenko AN, Georgiadis AP, Röpke A, Berman AJ, Jaffe T, Olszewska M, et al. X-Linked *TEX11*
615 Mutations, Meiotic Arrest, and Azoospermia in Infertile Men. *N Engl J Med.* 2015 May
616 28;372(22):2097–107.
- 617 35. Majewski J, Schwartzentruber J, Lalonde E, Montpetit A, Jabado N. What can exome sequencing
618 do for you? *J Med Genet.* 2011 Sep;48(9):580–9.

- 619 36. Dieterich K, Soto Rifo R, Faure AK, Hennebicq S, Ben Amar B, Zahi M, et al. Homozygous
620 mutation of AURKC yields large-headed polyploid spermatozoa and causes male infertility. *Nat*
621 *Genet.* 2007 May;39(5):661–5.
- 622 37. Elinati E, Kuentz P, Redin C, Jaber S, Vanden Meerschaut F, Makarian J, et al. Globozoospermia
623 is mainly due to DPY19L2 deletion via non-allelic homologous recombination involving two
624 recombination hotspots. *Hum Mol Genet.* 2012 Aug 15;21(16):3695–702.
- 625 38. Ghédir H, Ibala-Romdhane S, Okutman O, Viot G, Saad A, Viville S. Identification of a new
626 DPY19L2 mutation and a better definition of DPY19L2 deletion breakpoints leading to
627 globozoospermia. *Mol Hum Reprod.* 2016 Jan;22(1):35–45.
- 628 39. Kosciński I, Elinati E, Fossard C, Redin C, Muller J, Velez de la Calle J, et al. DPY19L2 Deletion as a
629 Major Cause of Globozoospermia. *Am J Hum Genet.* 2011 Mar 11;88(3):344–50.
- 630 40. Mou L, Xie N, Yang L, Liu Y, Diao R, Cai Z, et al. A Novel Mutation of DAX-1 Associated with
631 Secretory Azoospermia. *PLOS ONE.* 2015 Jul 24;10(7):e0133997.
- 632 41. Okutman O, Muller J, Baert Y, Serdarogullari M, Gultomruk M, Piton A, et al. Exome sequencing
633 reveals a nonsense mutation in TEX15 causing spermatogenic failure in a Turkish family. *Hum*
634 *Mol Genet.* 2015 Oct 1;24(19):5581–8.
- 635 42. Okutman O, Muller J, Skory V, Garnier JM, Gaucherot A, Baert Y, et al. A no-stop mutation in
636 MAGEB4 is a possible cause of rare X-linked azoospermia and oligozoospermia in a
637 consanguineous Turkish family. *J Assist Reprod Genet.* 2017 Apr 11;1–12.
- 638 43. Ayhan Ö, Balkan M, Guven A, Hazan R, Atar M, Tok A, et al. Truncating mutations in TAF4B and
639 ZMYND15 causing recessive azoospermia. *J Med Genet.* 2014 Apr;51(4):239–44.
- 640 44. Mou L, Wang Y, Li H, Huang Y, Jiang T, Huang W, et al. A dominant-negative mutation of HSF2
641 associated with idiopathic azoospermia. *Hum Genet.* 2012 Oct 14;132.
- 642 45. Yatsenko AN, Roy A, Chen R, Ma L, Murthy LJ, Yan W, et al. Non-invasive genetic diagnosis of
643 male infertility using spermatozoal RNA: KLHL10 mutations in oligozoospermic patients impair
644 homodimerization. *Hum Mol Genet.* 2006 Dec 1;15(23):3411–9.
- 645 46. Gershoni M, Hauser R, Yogev L, Lehavi O, Azem F, Yavetz H, et al. A familial study of
646 azoospermic men identifies three novel causative mutations in three new human azoospermia
647 genes. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2017 Sep;19(9):998–1006.
- 648 47. Gou L-T, Kang J-Y, Dai P, Wang X, Li F, Zhao S, et al. Ubiquitination-Deficient Mutations in
649 Human Piwi Cause Male Infertility by Impairing Histone-to-Protamine Exchange during
650 Spermiogenesis. *Cell.* 2017 Jun 1;169(6):1090-1104.e13.
- 651 48. Kherraf Z-E, Christou-Kent M, Karaouzene T, Amiri-Yekta A, Martinez G, Vargas AS, et al. SPINK2
652 deficiency causes infertility by inducing sperm defects in heterozygotes and azoospermia
653 in homozygotes. *EMBO Mol Med.* 2017 Aug;9(8):1132–49.
- 654 49. Choi Y, Jeon S, Choi M, Lee M, Park M, Lee DR, et al. Mutations in SOHLH1 gene associate with
655 nonobstructive azoospermia. *Hum Mutat.* 2010 Jul;31(7):788–93.

- 656 50. Ramasamy R, Bakırcioğlu ME, Cengiz C, Karaca E, Scovell J, Jhangiani SN, et al. Whole-exome
657 sequencing identifies novel homozygous mutation in NPAS2 in family with nonobstructive
658 azoospermia. *Fertil Steril*. 2015 Aug;104(2):286–91.
- 659 51. Arafat M, Har-Vardi I, Harlev A, Levitas E, Zeadna A, Abofoul-Azab M, et al. Mutation in TDRD9
660 causes non-obstructive azoospermia in infertile men. *J Med Genet*. 2017 Sep;54(9):633–9.
- 661 52. Kusz-Zamelczyk K, Sajek M, Spik A, Glazar R, Jędrzejczak P, Latos-Bieleńska A, et al. Mutations of
662 NANOS1, a human homologue of the *Drosophila* morphogen, are associated with a lack of germ
663 cells in testes or severe oligo-astheno-teratozoospermia. *J Med Genet*. 2013 Mar;50(3):187–93.
- 664 53. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the
665 interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American
666 College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet
667 Med Off J Am Coll Med Genet*. 2015 May;17(5):405–24.
- 668 54. gnomAD browser [Internet]. [cited 2018 Apr 10]. Available from:
669 <http://gnomad.broadinstitute.org/>
- 670 55. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of
671 personal genomics. *BMC Med Genomics* [Internet]. 2015 Jul 15 [cited 2018 Apr 26];8(1).
672 Available from: [https://cwru.pure.elsevier.com/en/publications/defining-mutation-and-](https://cwru.pure.elsevier.com/en/publications/defining-mutation-and-polymorphism-in-the-era-of-personal-genomic-5)
673 [polymorphism-in-the-era-of-personal-genomic-5](https://cwru.pure.elsevier.com/en/publications/defining-mutation-and-polymorphism-in-the-era-of-personal-genomic-5)
- 674 56. Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR
675 mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*. 2002
676 Jun;19(6):575–606.
- 677 57. Yu J, Chen Z, Ni Y, Li Z. CFTR mutations in men with congenital bilateral absence of the vas
678 deferens (CBAVD): a systemic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012
679 Jan;27(1):25–35.
- 680 58. Patat O, Pagin A, Siegfried A, Mitchell V, Chassaing N, Faguer S, et al. Truncating Mutations in
681 the Adhesion G Protein-Coupled Receptor G2 Gene ADGRG2 Cause an X-Linked Congenital
682 Bilateral Absence of Vas Deferens. *Am J Hum Genet*. 2016 04;99(2):437–42.
- 683 59. Ray PF, Toure A, Metzler-Guillemain C, Mitchell MJ, Arnoult C, Coutton C. Genetic abnormalities
684 leading to qualitative defects of sperm morphology or function. *Clin Genet*. 2017
685 Feb;91(2):217–32.
- 686 60. Ben Khelifa M, Coutton C, Blum MGB, Abada F, Harbuz R, Zouari R, et al. Identification of a new
687 recurrent aurora kinase C mutation in both European and African men with macrozoospermia.
688 *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 Nov;27(11):3337–46.
- 689 61. Yan X, Cao L, Li Q, Wu Y, Zhang H, Saiyin H, et al. Aurora C is directly associated with Survivin
690 and required for cytokinesis. *Genes Cells Devoted Mol Cell Mech*. 2005 Jun;10(6):617–26.
- 691 62. Dam AHDM, Koscinski I, Kremer JAM, Moutou C, Jaeger A-S, Oudakker AR, et al. Homozygous
692 Mutation in SPATA16 Is Associated with Male Infertility in Human Globozoospermia. *Am J Hum
693 Genet*. 2007 Oct;81(4):813–20.

- 694 63. Ellnati E, Fossard C, Okutman O, Ghédir H, Ibala-Romdhane S, Ray PF, et al. A new mutation
695 identified in SPATA16 in two globozoospermic patients. *J Assist Reprod Genet.* 2016 Jun
696 1;33(6):815–20.
- 697 64. Kuentz P, Vanden Meerschaut F, Elinati E, Nasr-Esfahani MH, Gurgan T, Iqbal N, et al. Assisted
698 oocyte activation overcomes fertilization failure in globozoospermic patients regardless of the
699 DPY19L2 status. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2013 Apr;28(4):1054–61.
- 700 65. Ben Khelifa M, Coutton C, Zouari R, Karaouzène T, Rendu J, Bidart M, et al. Mutations in
701 DNAH1, which Encodes an Inner Arm Heavy Chain Dynein, Lead to Male Infertility from Multiple
702 Morphological Abnormalities of the Sperm Flagella. *Am J Hum Genet.* 2014 Jan 2;94(1):95–104.
- 703 66. Kuo P-L, Chiang H-S, Wang Y-Y, Kuo Y-C, Chen M-F, Yu I-S, et al. SEPT12-Microtubule Complexes
704 Are Required for Sperm Head and Tail Formation. *Int J Mol Sci.* 2013 Nov 7;14(11):22102–16.
- 705 67. Tang S, Wang X, Li W, Yang X, Li Z, Liu W, et al. Biallelic Mutations in CFAP43 and CFAP44 Cause
706 Male Infertility with Multiple Morphological Abnormalities of the Sperm Flagella. *Am J Hum
707 Genet.* 2017 Jun 1;100(6):854–64.
- 708 68. Coutton C, Vargas AS, Amiri-Yekta A, Kherraf Z-E, Ben Mustapha SF, Le Tanno P, et al. Mutations
709 in CFAP43 and CFAP44 cause male infertility and flagellum defects in *Trypanosoma* and human.
710 *Nat Commun.* 2018 15;9(1):686.
- 711 69. Dong FN, Amiri-Yekta A, Martinez G, Saut A, Tek J, Stouvenel L, et al. Absence of CFAP69 Causes
712 Male Infertility due to Multiple Morphological Abnormalities of the Flagella in Human and
713 Mouse. *Am J Hum Genet.* 2018 Apr 5;102(4):636–48.
- 714 70. Wambergue C, Zouari R, Fourati Ben Mustapha S, Martinez G, Devillard F, Hennebicq S, et al.
715 Patients with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella due to *DNAH1*
716 mutations have a good prognosis following intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.*
717 2016 Jun;31(6):1164–72.

718

719

720

721

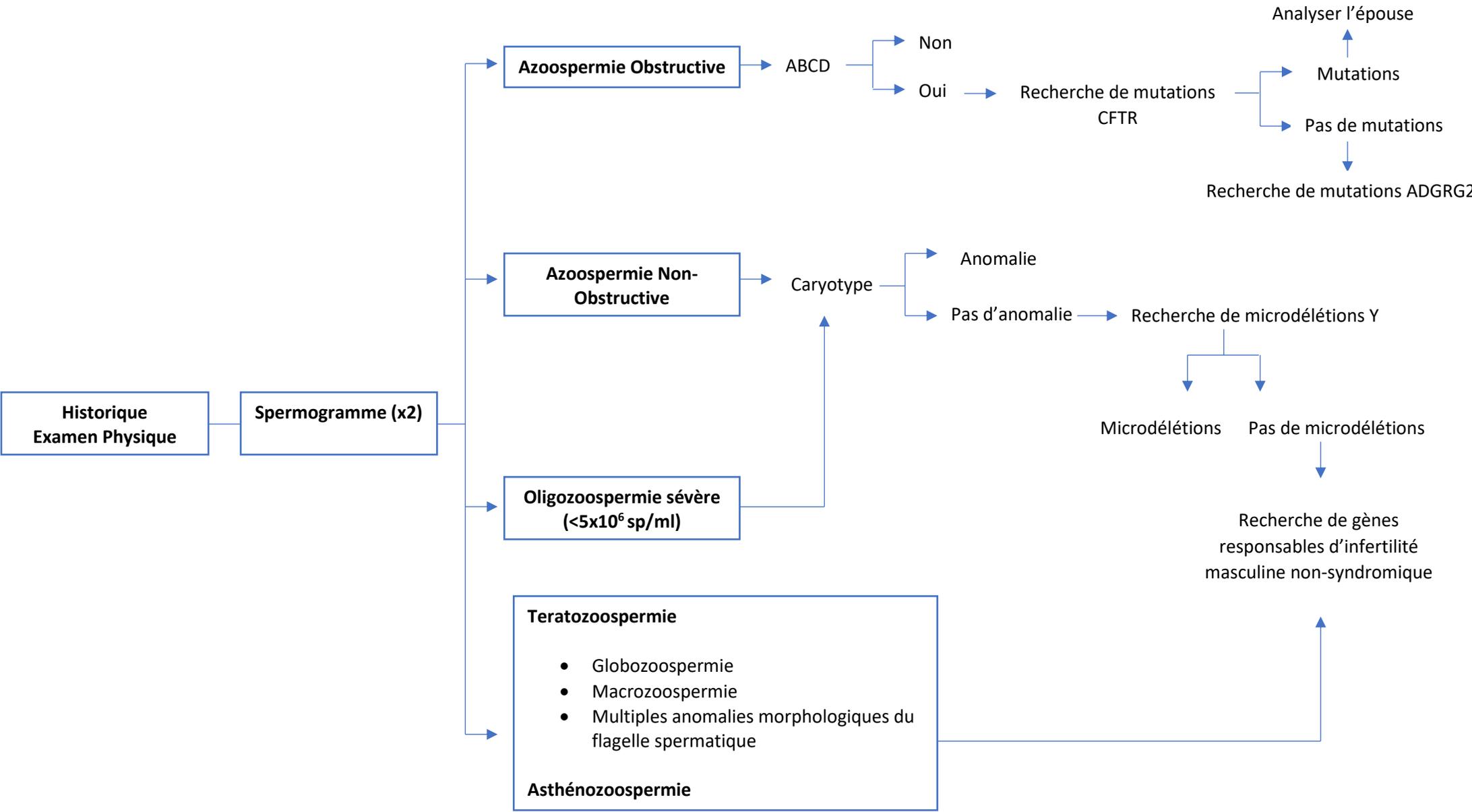
722 Légendes des figures

723 Figure I : Flux de travail pour les tests génétiques qui prend en compte les altérations des
724 analyses spermatiques.

725 Figure II : Schéma du Chromosome Y et effets des délétions d'AZF a, AZFb et AZFc

726

727



Historique
Examen Physique

Spermogramme (x2)

Azoospermie Obstructive

ABCD

Non

Oui

Recherche de mutations
CFTR

Mutations

Pas de mutations

Analyser l'épouse

Recherche de mutations ADGRG2

Azoospermie Non-Obstructive

Caryotype

Anomalie

Pas d'anomalie

Recherche de microdélétions Y

Microdélétions

Pas de microdélétions

**Oligozoospermie sévère
($< 5 \times 10^6 \text{ sp/ml}$)**

Teratozoospermie

- Globozoospermie
- Macrozoospermie
- Multiples anomalies morphologiques du
flagelle spermatique

Asthénozoospermie

Recherche de gènes
responsables d'infertilité
masculine non-syndromique

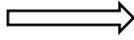
Chromosome Y

Par 1



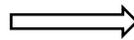
SRY
ZFY

AZFa



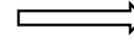
Délétion AZFa : « Cellules de Sertoli seules »
(*Sertoli Cell Only Syndrome (SCOS)*)

AZFb



Délétion AZFb : Azoospermie

AZFc



Délétion AZFc : Normospermie à l'azoospermie

Délétion AZF b+c : Azoospermie

Phenotype		Gènes (OMIM#)	Références
Teratozoospermie	Globozoospermie	<i>SPATA16</i> (609856)	Dam <i>et al</i> 2007
		<i>DPY19L2</i> (613893)	Koscinski <i>et al</i> 2011
	Macrocephalie	<i>AURKC</i> (603495)	Dietrich <i>et al</i> 2007
	Malformations Morphologiques Multiples du flagelle spermatique (MMAF)	<i>DNAH1</i> (603332)	Ben Khalifa <i>et al</i> 2014
		<i>CFAP43</i> (617558)	Tang <i>et al</i> 2017
		<i>CFAP44</i> (617559)	Tang <i>et al</i> 2017
		<i>CFAP69</i> (617949)	Dong <i>et al</i> 2018
	Spermatozoïde Acéphalique	<i>BRDT</i> (602144)	Li <i>et al</i> 2017
<i>SUN5</i> (613942)		Zhu <i>et al</i> 2016	
Asthenozoospermie		<i>CATSPERI</i> (606389)	Avenarius <i>et al</i> 2009
		<i>GALNTL5</i> (615133)	Takasaki <i>et al</i> 2014
		<i>SLC26A8</i> (608480)	Dirami <i>et al</i> 2013
		<i>SPAG17</i> (616554)	Xu <i>e al</i> 2017
		<i>SEPT12</i> (611562)	Kuo <i>et al</i> 2012
Echec total de la fertilisation (ff) ICSI		<i>PLCZ1</i> (608075)	Escoffier <i>et al</i> 2016
Pas de spermatogénèse	Azoospermie et/ou oligozoospermie	<i>DAX1</i> (300473)	Mou <i>et al</i> 2015
		<i>TEX11</i> (300311)	Yatsenko <i>et al</i> 2015
		<i>TEX15</i> (605795)	Okutman <i>et al</i> 2015
		<i>MEI1</i> (608797)	Ben Khalifa <i>et al</i> 2012
		<i>MAGEB4</i> (300153)	Okutman <i>et al</i> 2017
		<i>TAF4B</i> (601689)	Ayhan <i>et al</i> 2014
		<i>ZMYND15</i> (614312)	Ayhan <i>et al</i> 2014
		<i>HSF2</i> (140581)	Mou <i>et al</i> 2013
		<i>KLHL10</i> (608778)	Yatsenko <i>et al</i> 2006
		<i>MEIOB</i> (617670)	Gershoni <i>et al</i> 2017
		<i>TEX14</i> (605792)	Gershoni <i>et al</i> 2017
		<i>DNAH6</i> (603336)	Gershoni <i>et al</i> 2017
		<i>HIWI</i> (605571)	Gou <i>et al</i> 2017
		<i>SPINK2</i> (605753)	Kherraf <i>et al</i> 2017
	NOA	<i>SOHLH1</i> (610224)	Choi <i>et al</i> 2010
		<i>NPAS2</i> (603347)	Ramasamy <i>et al</i> 2015
		<i>TDRD9</i> (*)	Arafat <i>et al</i> 2017
	NOA/ OAT	<i>NANOS1</i> (608226)	Kusz-Zamelczyk <i>et al</i> 2013

Tableau I : Les gènes identifiés jusqu'à présent pour l'infertilité masculine non-syndromique.

NOA : Azoospermie non-obstructive, OAT : Oligoasthenozoospermie.

(*) Pas de numéro OMIM pour le gène TDRD9 pour le moment.