

CHAPITRE D

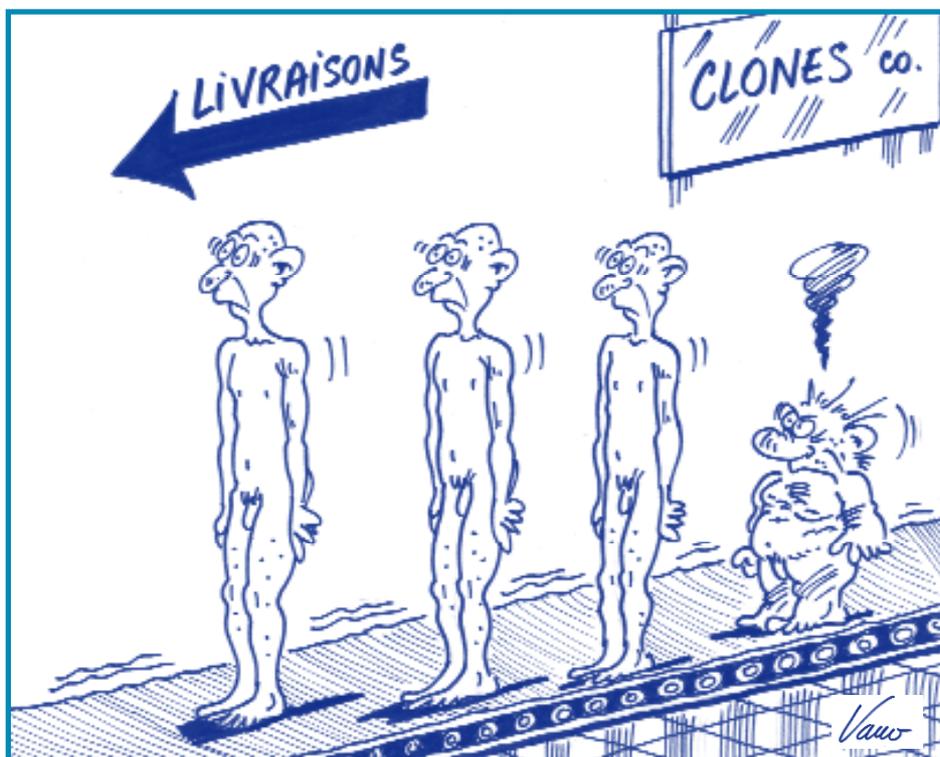
INFERTILITES, AMBIGUITES SEXUELLES MASCULINES & CRYPTORCHIDIES

“ Un œuf bokanovskifié a la propriété de bourgeonner, de proliférer, de se diviser : de huit à quatre-vingt-seize bourgeons ; et chaque bourgeon deviendra un embryon parfaitement formé ; et chaque embryon un adulte de taille complète. On fait ainsi pousser quatre-vingt-seize êtres humains là où il n'en poussait autrefois qu'un seul. Le progrès ”

Aldous Huxley

Individu cloné (ou clone) : individu pouvant servir, soit à l'accomplissement d'un projet parental (enfant baptisable), soit de réservoir de cellules ou d'organes parfaitement bio-compatibles dont on peut avoir besoin sa vie durant (organisme brevetable)...Un individu cloné ne peut être à la fois baptisé et breveté. ”

Jean-Claude Kaplan



PLAN

A. INTRODUCTION

I. ELEMENTS D'EMBRYOLOGIE MOLECULAIRE

1. FACTEURS GÉNÉTIQUES
2. RÔLE DES HORMONES

II. LA SPERMATOGENESE

III. DEVELOPPEMENT DES VOIES SPERMATIQUES ET MIGRATION TESTICULAIRE

B. DES CAUSES GÉNÉTIQUES DIVERSES

I. SYNDROME DE PERSISTANCEDES DERIVES MÜLLERIENS

II. LES DEFICITS DE LA SPERMATOGENESE

1. INFERTILITÉ LIÉE À UNE ANOMALIE ENDOCRINIENNE
2. INFERTILITÉS LIÉES AUX ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

III. LES AZOOSPERMIES OBSTRUCTIVES (EXCRETOIRES) D'ORIGINE GÉNÉTIQUE

1. INFERTILITÉ PAR AGÉNÉSIE ÉPIDIDYMO-DÉFÉRENTIELLES
2. SYNDROME DE YOUNG

IV. LES AUTRES CAUSES GENETIQUES D'INFERTILITE

1. ANOMALIES GÉNÉTIQUES AYANT DES CONSÉQUENCES DIRECTES SUR LA SPERMATOGENÈSE
2. ANOMALIES GÉNÉTIQUES AYANT DES CONSÉQUENCES INDIRECTES SUR LA SPERMATOGENÈSE

C. ORIENTATIONS THÉRAPEUTIQUES

I. TECHNIQUES DE REPRODUCTION ASSISTEE

II. LE CONSEIL GENETIQUE

REFERENCES

INFERTILITÉS, AMBIGUITES SEXUELLES MASCULINES & CRYPTORCHIDIES

La détermination sexuelle résulte d'une succession d'étapes qui conduisent à déterminer respectivement **le sexe génétique, le sexe gonadique et le sexe phénotypique** (voir encadré). Les malformations génitales, comme il est exposé dans le chapitre sur les malformations de l'appareil urinaire peuvent faire partie de syndromes polymalformatifs et sont souvent associés à des malformations urinaires. Nous n'envisagerons pas ici ce type d'association malformatives ou de troubles de la fertilité survenant en arrière plan de morphodysplasies complexes.

Les infertilités et les malformations de l'appareil génital masculin, isolées de tout autre contexte malformatif, peuvent coexister, avoir des causes communes ou au contraire se présenter indépendamment les unes des autres.

Les formes les plus sévères d'anomalies de la différenciation sexuelle sont représentées par les inversions sexuelles et les hermaphrodismes vrais. Les pseudohermaphrodismes masculins présentent un spectre variable d'ambiguïtés sexuelles. Certains sont représentés par des hommes stériles sans aucune ambiguïté génitale décelable. A l'opposé, certaines formes mineures d'ambiguïté sexuelle avec hypospadias ou cryptorchidie conservent une certaine fertilité.

Les problèmes d'infertilité, touchent environ 15% des couples, et dans 1/3 des cas, le problème est d'origine masculine. Les causes d'infertilités masculines sont multiples, génétiques (directes ou indirectes) ou non génétiques (environnementales). Les anomalies génétiques peuvent engendrer d'une part des anomalies anatomo-fonctionnelles à l'origine d'azoospermies obstructives ou excrétoires, parmi celle-ci, les agénésies épидидymo-déférentielles sont associées à des mutations du gène de la mucoviscidose (gène CFTR) dans plus de la moitié des cas. D'un autre côté, et dans environ 2% des cas, les ano-

malies génétiques et en particulier les altérations du chromosome Y peuvent être responsables de déficits primaires dans la production des spermatozoïdes (azoospermies sécrétoires).

Dans bon nombre de cas, le mécanisme de l'infertilité reste encore incompris, ce qui n'empêche pas que de nombreux moyens thérapeutiques (assistance à la procréation) ont été développés et sont disponibles pour les couples inféconds, sans oublier les problèmes socio-médicaux voire éthiques qui sont associés à la banalisation de ces progrès techniques.

A. INTRODUCTION

I. ELEMENTS D'EMBRYOLOGIE MOLÉCULAIRE

1. FACTEURS GÉNÉTIQUES

La détermination des gonades indifférenciées en testicule implique une cascade de gènes évoluant au sein des gonades. Les gènes **WT1** et **SF1** agissent précocement. Ils sont nécessaires à la transformation du mésoderme intermédiaire en crêtes urogénitales et en gonades indifférenciées. En aval de ces gènes, **SRY** et **SOX9** permettent la différenciation des cellules de Sertoli dans les gonades à caryotype (46,XY) [1]. C'est la nature des cellules de soutien (et non pas le contenu chromosomique de celles-ci) qui détermine le devenir des cellules souches primitives en spermatogonies ou ovogonies [2]. En plus de son rôle précoce, SF1 participe à la détermination testiculaire en régulant l'expression de l'AMH (Hormone Anti-Müllérienne) dans les cellules de Sertoli et stimule la production de testostérone dans les cellules de Leydig.

**“ DU SEXE,
DES HERMAPHRODISMES
& DES PSEUDOHERMAPHRODISMES MASCULINS ”**

SEXE CHROMOSOMIQUE OU GÉNÉTIQUE

La détermination du sexe génétique *est le primum movens* de la différenciation sexuelle. Il est déterminé lors de la fécondation. Il résulte de l'apport d'un chromosome X ou d'un chromosome Y par le spermatozoïde haploïde. C'est le chromosome Y qui porte les informations nécessaires au développement du testicule foetal qui induira le sexe phénotypique mâle. Le chromosome Y a de plus un effet génétique dominant sur le développement sexuel de type masculin. En effet, les individus X0, XX, XXX sont femelles alors que les individus XY, XXY, XXXY sont mâles.

SEXE GONADIQUE

Lorsqu'un chromosome Y est présent, la différenciation des gonades indifférenciées en testicule se fait durant la septième semaine après la fécondation. S'il n'y a aucun chromosome Y, un ovaire se différencie naturellement.

SEXE SOMATIQUE OU PHÉNOTYPIQUE

La transformation des canaux génitaux indifférenciés en canal génital mâle ou femelle est déterminée par les gonades. Les cellules de Sertoli du testicule fabriquent de l'AMH et les cellules de Leydig de la testostérone. L'AMH (“ Anti Müllerian Hormone ”) fait régresser les canaux de Müller, qui en son absence donnent les trompes, l'utérus et le tiers supérieur du vagin. La testostérone produite par les cellules de Leydig différencie le canal de Wolff en voies spermatiques (épididymes, canaux déférents et vésicules séminales). La testostérone est réduite dans le cytoplasme des cellules cibles en DHT (dihydrotestostérone) par la 5alpha-réductase, enzyme qui virilise le sinus uro-génital (prostate) et les organes génitaux externes. La DHT et la testostérone se lient au récepteur aux androgènes pour exercer leur action. Sans testostérone, le canal de Wolff se résorbe. Sans AMH, les canaux de Müller sont conservés et se développent pour former les trompes, l'utérus et le vagin.

Les hermaphrodismes vrais sont définis par une ambiguïté des organes génitaux internes et externes associée à la présence de structures mâles (tubes séminifères) et femelles (follicules). L'ambiguïté des organes génitaux peut revêtir tous les degrés entre le type masculin et le type féminin. L'examen des organes génitaux internes montre le plus souvent la persistance des structures mülleriennes aussi bien que wolffiennes.

On en décrit trois types principaux : l'hermaphrodisme latéral ou alterné (avec un ovaire d'un côté et un testicule de l'autre), l'hermaphrodisme bilatéral (avec un ovotestis de chaque côté), l'hermaphrodisme unilatéral avec un ovaire ou un testicule d'un côté, un ovotestis de l'autre).

Les pseudohermaphrodismes masculins sont définis par une ambiguïté des organes génitaux externes et internes associée à la présence exclusive de tissu gonadique masculin. Les dysgénésies gonadiques représentent des formes particulières de pseudohermaphrodismes masculins, chez lesquelles les gonades sont à l'état de bandelettes fibreuses rudimentaires.

Dans les gonades à caryotype (46,XX), SRY est absent et SOX9 et SF1 sont inhibés au moment de la différenciation ovarienne. Lorsqu'un de ces gènes est muté, la différenciation se fait vers la féminisation.

La cascade présentée sur la figure 1 n'est probablement pas complète [1]. Le gène **DMT1**, codant pour une protéine de liaison à l'ADN, pourrait être un acteur supplémentaire dans la détermination testiculaire [3].

2. RÔLE DES HORMONES

Le testicule joue un rôle essentiel dans la différenciation mâle des organes internes et externes de la reproduction. Il synthétise deux facteurs responsables de cette différenciation : la testostérone et l'AMH (Figures 2 et 3). A la 7^{ème} semaine de gestation, les tractus génitaux mâle et femelle (canaux de Wolff et Müller) sont présents.

La sécrétion de l'AMH par les cellules de Sertoli entraîne la régression des canaux de Müller [4]. Chez la femme, ces canaux donnent l'utérus, les trompes de Fallope et le tiers supérieur du vagin [5]. **La production de testostérone par les cellules de Leydig provoque la croissance et la différenciation des canaux de Wolff en épидидymes, canaux déférents et vésicules séminales.**

L'autre hormone stéroïdienne responsable de la différenciation sexuelle est la **DHT** (DiHydro Testostérone). **Elle joue un rôle essentiel dans le développement des organes génitaux externes (pénis, urètre, scrotum) et de la prostate** [6].

II. LA SPERMATOGENESE

La spermatogenèse (Fig. 1b) a lieu dans les tubes séminifères des testicules pubères.

La spermatogenèse se divise en **deux grandes étapes : la méiose**, qui est le passage des spermatogonies diploïdes (2n) en spermatocytes II haploïdes (n), et la **spermiogenèse**, qui est la différenciation du spermatide en spermatozoïde mûr. Cette maturation est contrôlée par les cellules de Sertoli.

Les spermatogonies se divisent pendant toute la vie sexuelle. Elle entrent en division méiotique ou contribuent à maintenir la réserve de cellules souches.

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

causer une stérilité. Pour préciser à quel stade le défaut a lieu, le phénotype du patient est déterminé par l'analyse de son sperme et, dans certains cas, par l'étude microscopique d'une biopsie testiculaire. Le spermogramme est défini selon trois critères : **la concentration, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes**. Un large spectre de phénotypes uniques ou combinés est observé : une absence totale de spermatozoïdes (azoospermie), une diminution du nombre de spermatozoïdes (oligospermie, en dessous de 20 millions par millilitre), une absence ou une baisse de la motilité des spermatozoïdes (akinétozoospermie ou asthénozoospermie) ou une malformation des spermatozoïdes (térazoospermie). Il a été clairement montré que certaines anomalies chromosomiques, délétions du chromosome Y ou mutations de gènes impliqués dans la méiose ou la spermatogenèse peuvent perturber ou supprimer totalement la production de spermatozoïdes.

III. DEVELOPPEMENT DES VOIES SPERMATIQUES ET MIGRATION TESTICULAIRE

Sous l'influence de la testostérone, les canaux de Wolff se différencient en épидидymes, canaux déférents et éjaculateurs. Ils sont reliés aux testicules par les canaux efférents apparus à partir des tubes néphrotiques. Dans leur développement, le gène **CFTR** (gène de la mucoviscidose) pourrait avoir également un rôle important. En effet, si les mutations du gène CFTR sont associées à différents types d'azoospermies obstructives, elles **ont été observées surtout dans des cas d'agénésie bilatérale des canaux déférents et éjaculateurs**.

Des canaux de Müller fusionnés, il ne reste que l'utricule qui se situe finalement dans la prostate.

La bande gonadique inférieure se transforme en gubernaculum testis, structure conductrice de la descente du testicule vers le scrotum. **La migration testiculaire pourrait impliquer le facteur testiculaire INSL3** (Leydig Insuline Like Factor). En effet, les souris invalidées pour ce gène ne développent pas de gubernaculum testis et sont cryptorchides. De plus, récemment le locus morbide TGCT1 (Xq27) identifié dans les formes familiales de cancers du testicule, prédisposerait également à la cryptorchidie bilatérale.

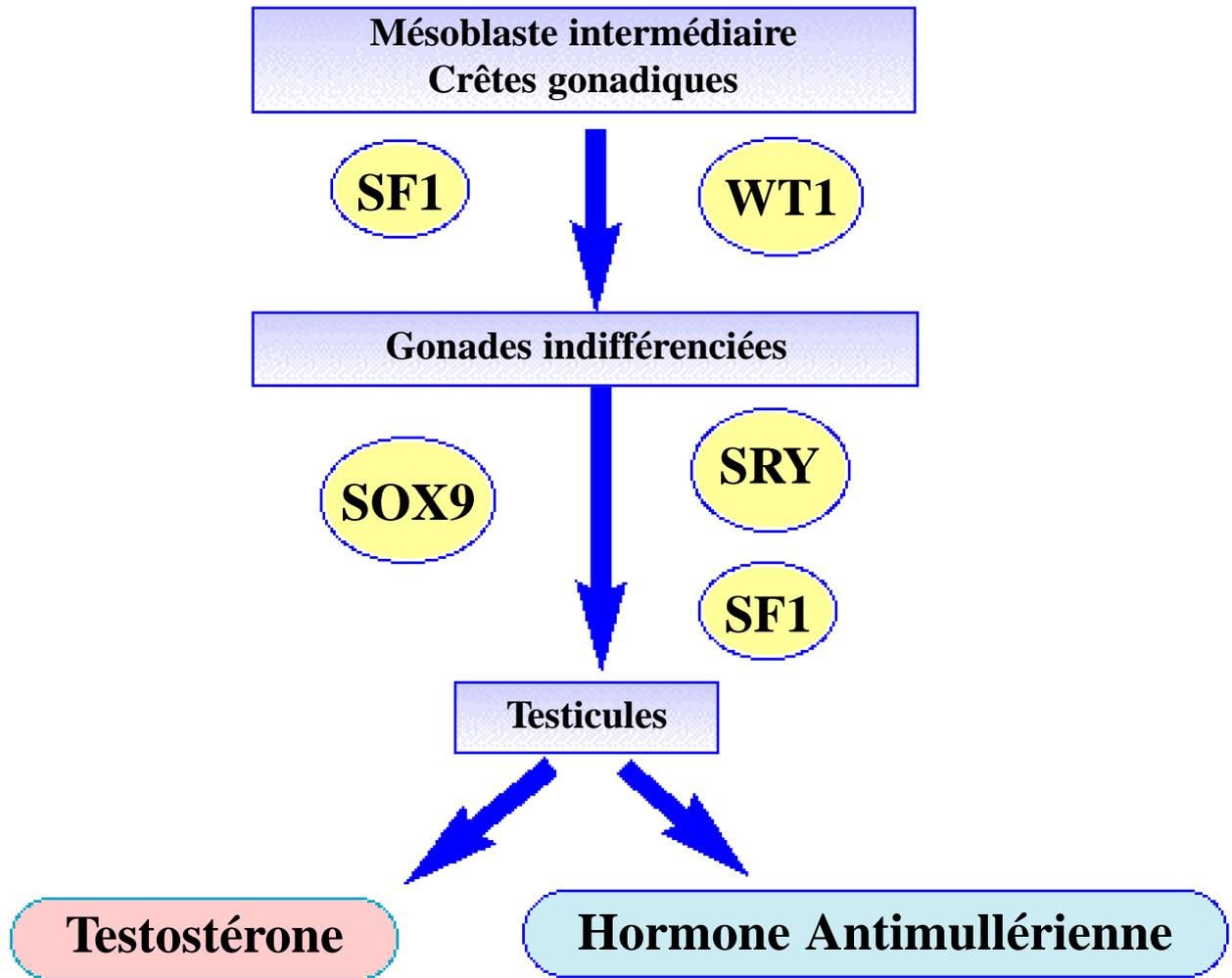


Figure 1a: cascade génique(gènes SF1, WTI, SOX9, SRY) contrôlant la différenciation des gonades. L'AMH (hormone antimullérienne) est synthétisée par les cellules de Sertoli et la testostérone par les cellules de Leydig.

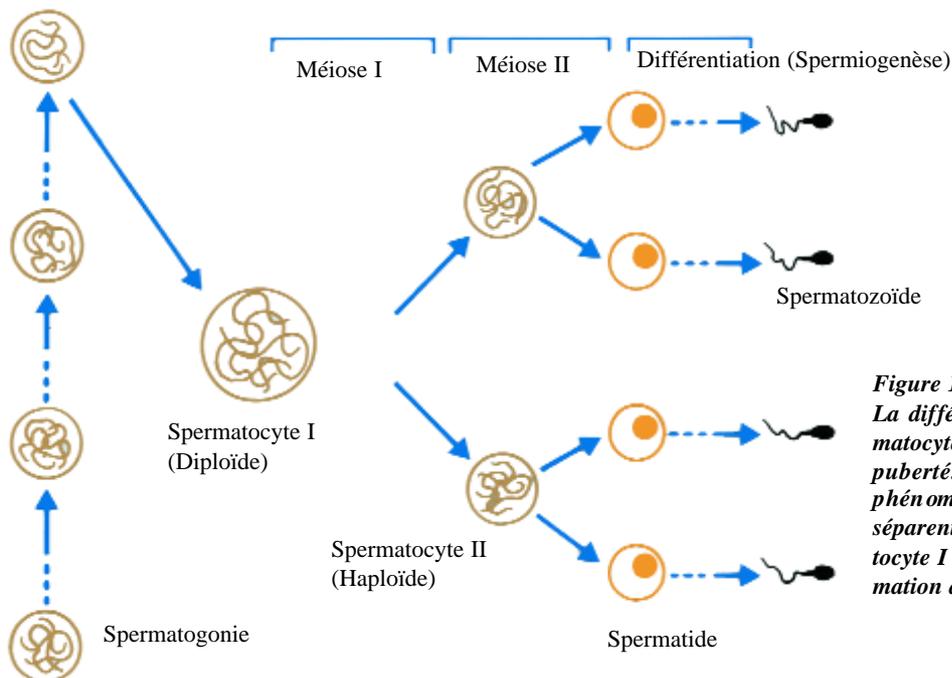


Figure 1b: Spermatogenèse
La différenciation cellulaire en spermatoocyte I commence dès le début de la puberté. La spermatogenèse est un phénomène continu. Six semaines séparent la différenciation en spermatoocyte I en début de méiose I et la formation de spermatozoïdes matures.

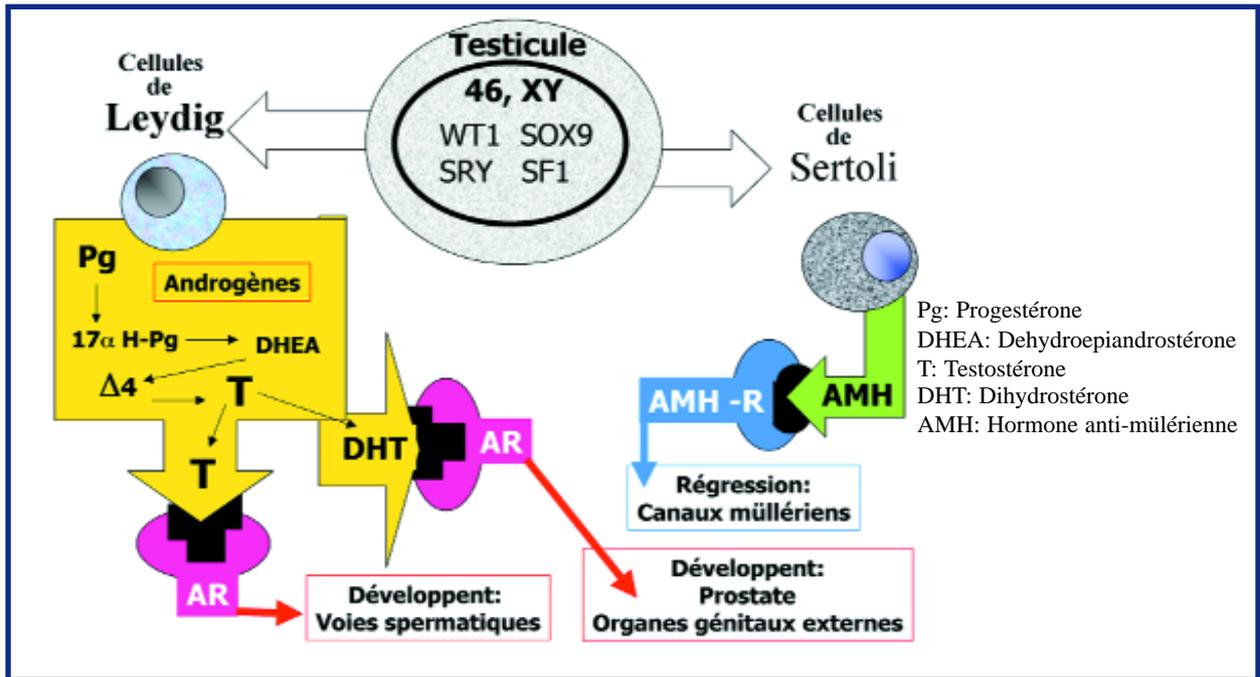


Figure 2: Processus de différenciation sexuelle mâle.

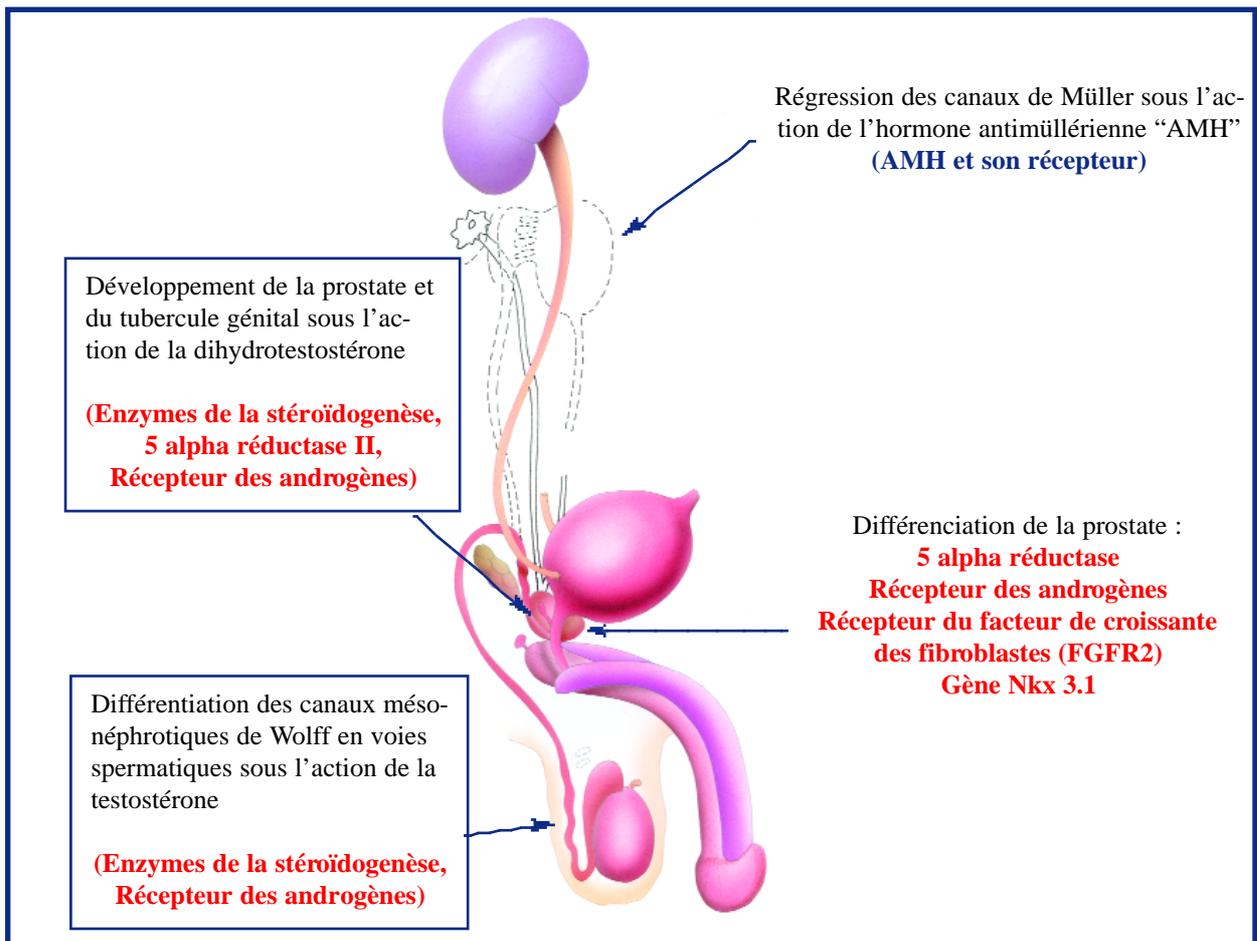


Figure 3: Processus de différenciation sexuelle mâle.

B. DES CAUSES GENETIQUES DIVERSES

I. SYNDROME DE PERSISTANCE DES DERIVES MÜLLERIENS

Un cas relativement rare de **pseudohermaphroditisme masculin** consiste, chez des garçons dont la verge est normalement développée, en la persistance de dérivés müllériens (utérus et/ou trompes). Le signe d'appel est généralement une cryptorchidie ou une hernie inguinale. Le diagnostic est souvent porté lors de la découverte d'un utérus ou de trompes dans le canal inguinal lors d'une cure de hernie ou d'un abaissement testiculaire. Des tumeurs germinales sont associées dans 15% des cas, justifiant l'orchidectomie de ces testicules habituellement cryptorchides.

Ce syndrome à **transmission autosomique récessif** est dû à des **mutations du gène de l'hormone antimüllérienne (AMH)** (19p13.3-p13.2) ou de son récepteur (12q13). L'exploration de ces patients a montré l'hétérogénéité de ce syndrome qui pourrait même dans certains cas être due à des mutations de l'enzyme de clivage responsable de l'activation de l'AMH.

II. LES DEFICITS DE LA SPERMATOGENÈSE

1. INFERTILITÉ LIÉE À UNE ANOMALIE ENDOCRINIENNE

a) Hypogonadisme d'origine hypothalamo-hypophysaire (Figure 4)

1. ANOMALIE HYPOTHALAMIQUE

• Syndrome de Kallmann

Son incidence est de 1 pour 10 000 hommes. Il représente la **cause la plus fréquente de déficit en hormones gonadotropes chez l'homme** [7].

Le **développement sexuel au moment de la puberté est minime ou absent**. Les principaux symptômes sont un micro-pénis, des testicules de petite taille, une cryptorchidie et une **anosmie, plus rarement une aplasie rénale et des déformations osseuses** [8].

La majorité des cas sont sporadiques. Dans les formes familiales un mode de transmission récessif lié à l'X est le plus souvent identifié, mais deux autres modes de transmission ont été décrits : autosomique dominant et récessif [9, 10].

Le gène en cause est **KAL, localisé en Xp 22.3**. La protéine produite par KAL est l'anosmine qui possède des propriétés d'adhésion cellulaire neuronale. Cette protéine va permettre, durant l'embryogenèse, la migration des neurones à GnRH (en présence des nerfs olfactifs) de la plaque olfactive vers l'hypothalamus [11, 12]. Les patients présentent un retard pubertaire lié à l'absence de sécrétion de GnRH par l'hypothalamus avec pour conséquence l'absence de synthèse de LH et FSH par l'hypophyse. Il n'y a donc **ni sécrétion d'androgènes, ni spermatogenèse** [13].

• Hypoplasie congénitale surrénalienne ou HCS

Les hommes, atteints d'hypoplasie congénitale surrénalienne, présentent dès l'enfance des **signes d'insuffisance surrénalienne** (gluco et minéralocorticoïde). Il peut y avoir une cryptorchidie ou un phénotype féminin.

L'existence concomitante d'HCS et de la maladie de Duchenne et/ou d'un déficit en glycérol-kinase a suggéré l'existence d'une délétion en Xp 21. Le gène de l'HCS (ACH) a donc été cloné dans la région DSS (dosage sensitive sex-reversal) en Xp 21. Il code pour un récepteur orphelin DAX-1 (récepteur ayant un ligand inconnu) qui appartient à la superfamille des récepteurs aux hormones stéroïdes. La présence de ce récepteur est indispensable au développement de l'hypophyse "gonadotrope" et du cortex surrénalien [14]. Des délétions et plus de 50 mutations ont été rapportées sur ce gène [14, 15, 16, 17]. La majorité de ces mutations sont des mutations non-sens situées à la partie C-terminal du gène [18].

• Mutations du gène de la leptine et de son récepteur

Une mutation du gène de la leptine (7q 31) a été identifiée chez 3 individus d'une même famille dont un homme de 22 ans qui avait un retard pubertaire irréversible associé à une testostéronémie et des hormones gonadotropes basses, mais une réponse normale à l'hCG et à la GnRH. Ce patient était homozygote pour la mutation non-sens Arg105Trp (conversion d'arginine 105 en tryptophane). Il pré-

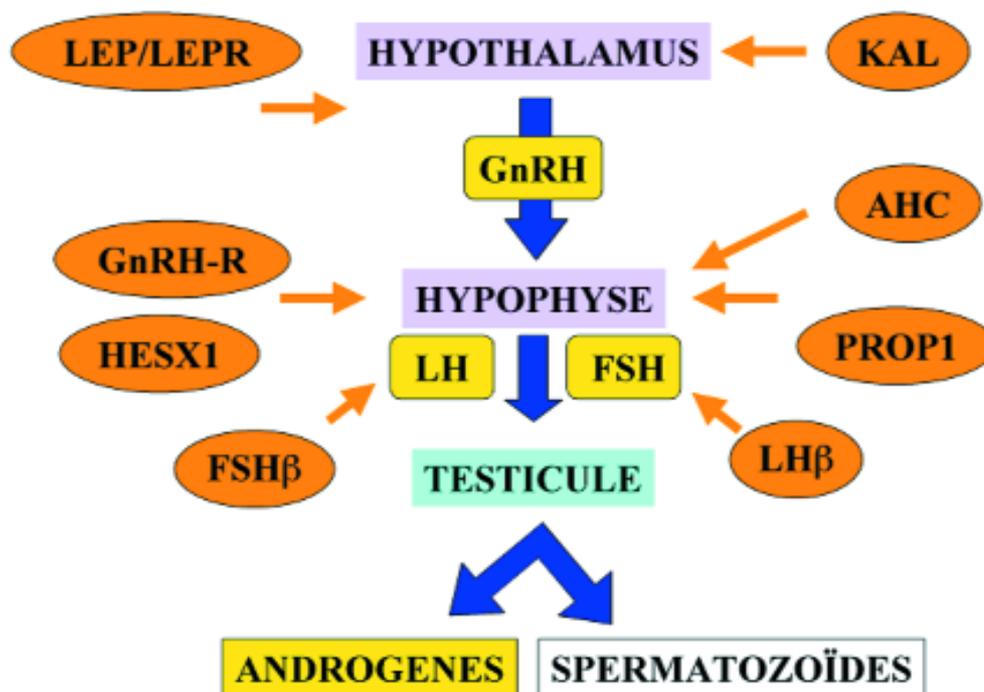


Figure 4: L'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique est le centre du système de la reproduction. Les gènes encadrés ont des mutations connues. Les tropismes des produits de ces gènes sont indiqués par des flèches. LEP: leptine, LEPR: récepteur à la leptine, KAL: gène du syndrome de Kallmann, AHC: gène de l'hypoplasie congénitale des surrénales, GnRH: gonadotropin releasing hormone, GnRHR: récepteur de la GnRH, FSH: follicle stimulating hormone, LH: luteinizing hormone.

sentait une obésité extrême, un hyperinsulinisme ainsi qu'un hypogonadisme [19].

Des mutations du gène du récepteur de la leptine ont aussi été décrites chez des patients ayant une insuffisance hypothalamo-hypophysaire associée à une obésité et une leptinémie élevée. Une mutation homozygote (G \rightarrow A) se situant juste en 3' de l'exon 16 a pour conséquence la disparition des domaines trans-membranaire et intracellulaire [20]. Ces patients présentent une diminution modérée de la sécrétion de la GH (Growth Hormone) et TSH (Thyroid Stimulating Hormone) [21].

• Syndrome de Prader-Willi

La cause de l'**hypogonadisme** n'est pas totalement élucidée, mais il existe une diminution de la sécrétion de FSH et LH due à un manque de synthèse de GnRH.

Il est lié au dysfonctionnement d'un mécanisme génétique consistant à n'activer la transcription d'un gène qu'en présence des 2 allèles maternel et paternel. C'est le mécanisme de **l'empreinte génétique**. En cas de délétion ou de disomie uniparentale (2

chromosomes venant du même parent), le gène n'est pas transcrit.

Dans 75% des cas, une délétion est détectable par analyse moléculaire en 15q 11-q 13 [22]. Dans ce cas, le chromosome anormal est toujours d'origine paternelle, résultat d'un crossing-over inégal lié à la formation d'une boucle intra-chromosomique ou d'un échange inégal de quantité d'ADN entre 2 chromatides sœurs durant la méiose paternelle [23,24].

Dans 20% des cas, il s'agit d'une disomie uniparentale. Les enfants ont hérité des deux chromosomes 15 maternels. Ceci est presque toujours dû à la non-disjonction de ces chromosomes durant la première division méiotique. Ce mécanisme est fortement lié à un âge maternel avancé [25,26].

2. ANOMALIE HYPOPHYSAIRE

• Mutations du gène du récepteur à la GnRH

Plusieurs mutations du gène du récepteur à la GnRH (4q21) ont été décrites dont Gln106Arg et Arg262Gln. La première entraîne une diminution importante de l'affinité du récepteur alors que la

seconde ne la modifie pas. D'autres mutations ont été décrites en Tyr284Cys et Ala129Asp [28,29].

Les mutations ont pour conséquence une baisse de production d'IPS (Inositol-Triphosphate), reflétant une diminution de la transduction du signal. Cliniquement, les patients présentent un retard pubertaire avec une diminution de la libido, un micro-pénis et des testicules de petit volume. Les taux de FSH et LH sont bas [27].

• Dysplasie septo-optique

L'insuffisance hypothalamo-hypophysaire est fréquente dans la dysplasie septo-optique. Cette pathologie est peut-être liée à une mutation (Arg53Lys) du gène HESX1 (3p 21) se traduisant par un panhypopituitarisme, une atrophie des nerfs optiques et une agénésie du corps calleux [30].

Chez la souris, l'expression de HESX1, homologue de HESX1, est restreinte à la poche de Rathke, qui deviendra ultérieurement la partie antérieure de l'hypophyse [21].

• Déficit isolé en LH

La LH est un hétérodimère composé d'une sous-unité β -commune à FSH, LH et hCG et d'une sous-unité α -spécifique de la LH.

Cliniquement, les patients hétérozygotes sont infertiles mais phénotypiquement normaux. Les patients homozygotes présentent un retard pubertaire en plus de l'infertilité [32]. Les biopsies testiculaires montrent un arrêt de la spermatogenèse et l'absence de cellule de Leydig [31].

Le dosage de l'activité de la LH montre une hormone inactive, bien que présente en quantité normale.

Une unique mutation Gln54Arg a été décrite au niveau de l'exon 3 du gène de la LH β (19q13)[31].

• Déficit isolé en FSH

Deux mutations concernant la sous-unité FSH β ont été rapportées. La première est un faux-sens Cys82Arg chez un homme azosperme ayant eu une puberté normale [33]. La seconde mutation concernait un homme azosperme avec un retard pubertaire et une testostéronémie basse.

Il s'agit d'une délétion de deux paires de bases (Val61X) entraînant un décalage du cadre de lecture entre le codon 61 et 86 (codon stop). La protéine est tronquée par l'absence des codons 87 à 111 [34]. Ces

constatations suggèrent que la FSH pourrait être nécessaire au bon déroulement de la spermatogenèse et éventuellement à la production d'androgènes (Figure 5) [21].

• Mutations du gène PROP1

Les mutations de ce gène provoquent des déficits hypophysaires combinés.

Dans une forme autosomique récessive, les patients présentent un déficit en GH, TSH, LH, FSH et prolactine. Par ailleurs, ils présentent une absence de réponse à la stimulation par GHRH, TRH et GnRH [35].

Des mutations faux-sens ainsi que des délétions ont été identifiées, en particulier une délétion de deux paires de bases relativement fréquentes [28,36] (Tableau 1).

b) Troubles du métabolisme des stéroïdes (Figure 6)

1. HYPERPLASIE CONGÉNITALE DES SURRÉNALES

• Déficit en facteur StAR : l'hyperplasie lipoïde congénitale des surrénales

L'hyperplasie lipoïde congénitale des surrénales est une affection **autosomique récessive** caractérisée par un **déficit de synthèse des hormones stéroïdes surrénaliennes et gonadiques**.

Les enfants atteints présentent une **perte de sel** sévère avec acidose hyperkaliémique et déshydratation léthale en l'absence de traitement. De plus, les individus (46,XY) présentent une inversion sexuelle du fait de l'absence de synthèse de testostérone.

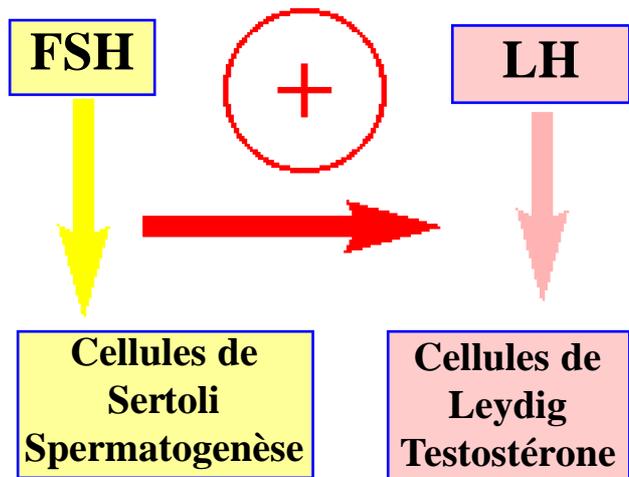


Figure 5: Rôle de la FSH. La flèche horizontale indique une action potentielle découverte dans le cadre des mutations du gène FSH 13. LH (Luteinizing Hormone).

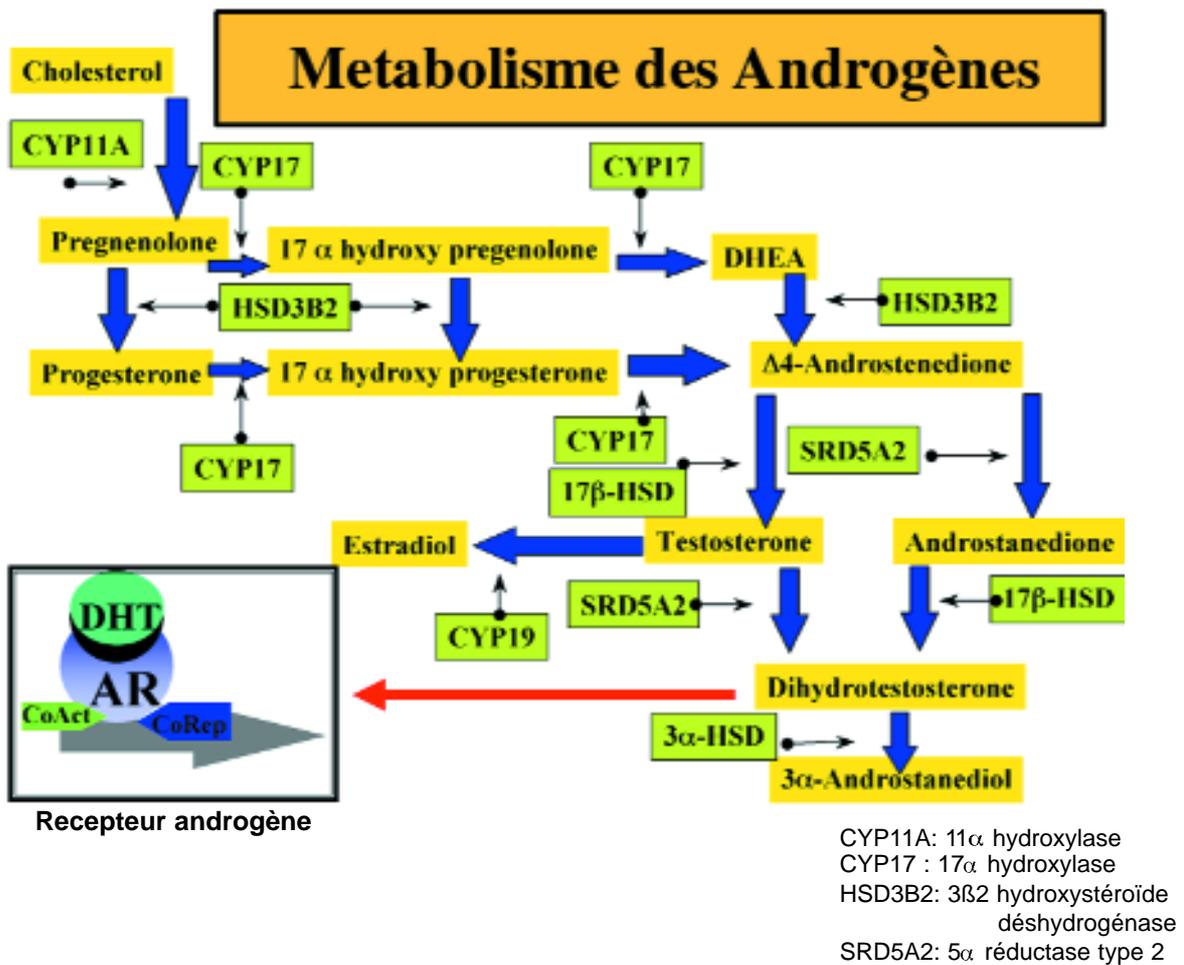


Figure 6: Métabolisme des hormones stéroïdes.

Tableau 1 : Principaux gènes impliqués dans les hypogonadismes d'origine hypothalamo-hypophysaire (HH)

GÈNE	LOCALISATION	PHÉNOTYPE	DÉFICIT	TRANSMISSION
KAL	Xp 22.3	HH et anosmie	Hypothalamus	Récessive liée à l'X
AHC	Xp 21	HH et HCS*	Hypothalamus et hypophyse	Récessive liée à l'X
GnRHR	4q 21.2	HH	Hypophyse	Autosomique récessive
Leptine	7q 31.3	HH et obésité	Hypothalamus	Autosomique récessive
Leptine receptor	1p31	HH et obésité	Hypothalamus	Autosomique récessive
HESX1	3p21.1-21.2	Dysplasie septo-optique	Hypophyse	Autosomique récessive
LHB	19q 13.3	Déficit isolé en LH	Hypophyse	Autosomique récessive
FSHB	11p 13	Déficit isolé en FSH	Hypophyse	Autosomique récessive
PROP1	5q	HH, hypothyroïdie et petite taille Hypoprolactinémie	Hypophyse	Autosomique récessive

*Hypoplasie congénitale des surrénales

Une anomalie du cytochrome P450sc a été envisagée initialement du fait d'une absence de conversion de cholestérol en prégnéolone. On sait que la biodisponibilité du cholestérol et plus particulièrement son transport vers la membrane interne mitochondriale fait intervenir plusieurs protéines porteuses : SCP2 (Sterol Carrier Protein), SAP (Polypeptide Activateur de la Stéroïdogénèse) et surtout le facteur StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein) récemment identifié. StAR est responsable du transport du cholestérol de la face externe à la face interne de la mitochondrie. **Le rôle principal de StAR dans la stéroïdogénèse** a été confirmé par la découverte d'une mutation responsable d'hyperplasie lipoïde congénitale des surrénales avec absence totale de synthèse des hormones stéroïdes.

• Déficit de la cholestérol desmolase

Cette enzyme de la famille des cytochromes p 450 convertit le cholestérol en prégnéolone. Elle est codée par un **gène unique situé en 15q 23-24** [37] et constitué de 9 exons sur 20 kb [38].

Son déficit se traduit par l'absence de synthèse des hormones stéroïdes au niveau surrénalien et testiculaire. L'incapacité de fabriquer des hormones sexuelles interrompt le développement des organes sexuels. Les mâles naissent avec des organes génitaux externes de femelle mais ont des testicules atrophiés en position inguinale [39].

Cette pathologie nécessite un traitement par glucocorticoïdes. En l'absence de traitement substitutif minéralocorticoïde, ces patients meurent dans les premières semaines de vie d'un choc hypovolémique par déplétion sodée [40]. À l'adolescence, une hormonothérapie substitutive sexuelle peut être mise en place afin de développer les caractères sexuels secondaires. Ces patients mâles ou femelles doivent être cependant considérés comme des femelles de part leur apparence génitale extérieure. **Une orchidectomie bilatérale est souhaitable compte tenu de l'évolution possible vers un cancer testiculaire.**

La majorité de ces patients meurent dans l'enfance mais quelques uns survivent plusieurs décades [41, 42].

• Déficit de la 17 alpha hydroxylase

Enzyme de la famille des cytochromes p 450, la 17 alpha hydroxylase ou CYP17 permet la conversion

de la prégnéolone en 17 alpha hydroxyprégnéolone. Cette enzyme de part son activité 17,20-lyase transforme la 17 alpha hydroxyprégnéolone en DHEA (DeHydroEpiAndrostérone) [39]. C'est une protéine de 508 acides aminés (57 kDa), codée par un **gène (8 exons sur 6,7 kb) situé en 10q 24.3** [37].

Cette pathologie ne correspond qu'à 1% des hyperplasies congénitales surrénaliennes. La transmission est **autosomique récessive**.

Les patients sont hypertendus et hypokaliémiques par excès de minéralocorticoïdes [43]. Ils sont incapables de synthétiser des hormones sexuelles ce qui leur confère le **même phénotype que celui des patients ayant un déficit en cholestérol desmolase**. Il existe des déficits partiels de CYP17 entraînant une virilisation et une ambiguïté sexuelle [44].

• Déficit de la 3 bêta hydroxystéroïde déshydrogénase

La transformation des 5-3 bêta hydroxystéroïdes (prégnéolone, 17 hydroxyprégnéolone et DHEA) en delta 4-3 cétostéroïdes (progestérone, 17 hydroxyprogestérone et androstènedione) est réalisé par la 3 bêta hydroxystéroïde déshydrogénase.

Il existe au moins six copies du gène **HSDB3** toutes localisées en **1p 11-13** [45]. Deux de ces 6 copies ont été étudiées : HSD3B1 et HSD3B2. La seconde code pour l'isoenzyme de type II exprimée dans les surrénales et les gonades [46].

Le déficit en 3 bêta hydroxystéroïde déshydrogénase a des conséquences sur la synthèse des glucocorticoïdes et sur celle des hormones sexuelles. Les mâles naissent avec une ambiguïté sexuelle. Pour autant ils sécrètent des quantités importantes de DHEA (qui a un rôle androgène faible) [39].

• Déficit de la 21 hydroxylase

C'est de loin la **cause la plus fréquente d'hyperplasie congénitale des surrénales** (90%) avec une incidence de 1 sur 10 000 naissances.

Cette pathologie se traduit par la surproduction de précurseurs du cortisol, et en particulier des 17 hydroxyprégnéolone et 17 hydroxyprogestérone, qui sont en suite métabolisés par le CYP17 en DHEA et androstènedione puis en testostérone. Cet excès d'androgènes d'origine surrénalienne provoque un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse. Ce

qui diminue les sécrétions de FSH et LH et entraîne un hypogonadisme [47].

Cliniquement, les patients sont de petite taille bien qu'ayant une croissance rapide après la naissance et présentent des signes de virilisation précoce [39]. Deux tiers d'entre eux ont un déficit de synthèse des hormones minéralocorticoïdes avec déplétion sodée. En l'absence de diagnostic précoce, les enfants peuvent présenter un choc hypovolémique mortel. Il existe aussi une forme dite non classique de la maladie (1% de la population générale) qui peut être asymptomatique ou liée à des signes de virilisation [48].

La transmission de cette pathologie est **monogénique autosomique récessive et liée au groupe HLA**. Ainsi, le groupe HLA A3/Bw47/DR7 est présent dans 10% des cas dans la forme classique. HLA B14/ DR1 est présent dans 70% des cas dans la forme non classique de la maladie.

Le gène codant pour la 21 hydroxylase est CYP21 dont il existe une forme pseudogénique CYP21P, les deux formes étant localisées en **6p 21.3**. Chaque forme contient 10 exons sur 3,1 kb. Les nombreuses mutations du gène CYP21 résultent apparemment soit d'un crossing-over inégal durant la méiose entre CYP21 et CYP21P, soit d'une conversion par transfert de mutations normalement présentes dans CYP21P vers CYP21 [50].

• Déficit en 11 alpha hydroxylase

Ce déficit provoque la même pathologie que celle de la 21 hydroxylase. Sa fréquence est moindre avec une fréquence de 1 sur 100 000 naissances soit 5 à 8% des hyperplasies congénitales des surrénales [51].

Il existe 2 isoenzymes codées par **2 gènes** différents (CYP11B1 et CYP11B2) **situés en 8q21-q22** contenant chacun 9 exons sur 7 kb [52].

Des mutations faux-sens, non-sens ainsi que des délétions et insertions provoquant un décalage du cadre de lecture ont été décrites [39].

2. ANOMALIES DE SYNTHÈSE DES ANDROGÈNES

• Déficit en 17 bêta hydroxystéroïde deshydrogénase

La 17 bêta hydroxystéroïde deshydrogénase permet de transformer l'androsténone (Δ^4) en testostérone [53].

Plusieurs enzymes ayant une activité 17 bêta hydroxystéroïde deshydrogénase ont été identifiées selon le tissu considéré.

Affection rare, héréditaire à **transmission autosomique récessive**, elle correspond à une altération de la biosynthèse testiculaire de la testostérone.

Le gène de la 17 β HSD de type 3, exprimé dans le testicule, qui est atteint dans le déficit enzymatique, est **localisé en 9q22** et code pour une enzyme de 310 acides aminés.

Il entraîne le plus souvent une forme sévère de **pseudo-hermaphrodisme masculin** [55] avec des sujets (46,XY) qui présentent un phénotype féminin à la naissance. A la puberté, les mâles se virilisent avec une croissance des testicules et de la verge. Les testicules produisent, chez ces patients, des quantités importantes d'œstrogènes induisant une **gynécomastie** [56]. Ce qui le différencie, cliniquement, du déficit en 5 α -réductase.

La majorité des cas rapportés proviennent d'un isolat dans la population arabe de Gaza.

• Déficit de la 5 alpha reductase de type 2

Il existe **deux 5 α -réductases (5 α R)**:

- la 5 α R de type 1, responsable de la synthèse de DHT (DiHydroTestostérone) dans le foie et la peau

- et la 5 α R de type 2, qui assure la conversion de la testostérone en DHT au niveau des organes génitaux externes et de la prostate. [57].

Le **gène** codant pour l'isoenzyme 2 est le SRD5A2. Il est **situé en 2p 23** et contient 5 exons [58].

Chez ces patients, la sécrétion d'androgènes est suffisante pour permettre un développement normal des vésicules séminales, des canaux déférents et des épидidymes. En revanche les organes génitaux externes, l'urètre et la prostate nécessitent la présence de DHT pour leur développement.

D'un point de vue clinique, **le déficit en 5 α -réductase est hétérogène, il engendre des phénotypes variables** allant de l'hypospadias (21%) à une apparence génitale féminine avec un pseudo-vagin chez 55 % des patients. La spermatogenèse est réduite, mais l'infertilité est surtout liée aux anomalies anatomiques. L'une des caractéristiques fondamentales du déficit en 5 α R est la virilisation habituelle des patients à la puberté qui peuvent même assumer une

vie sexuelle. Cette masculinisation pubertaire est probablement due à la synthèse de DHT à un taux non négligeable via la 5 α R1 du foie et de la peau, la DHT agissant alors comme une vraie hormone circulante en plus du mode d'action paracrine et autocrine qui lui est reconnu.

Les déficits en 5 α R se définissent principalement par des taux normaux, voire élevés, de testostérone plasmatique contrastant avec des taux bas de DHT, une élévation du rapport Testostérone/DHT plasmatique après stimulation par les gonadotrophines, une élévation du rapport des dérivés urinaires 5 β /5 α des androgènes, une élévation du rapport des dérivés urinaires 5 β /5 α des stéroïdes C21. Le diagnostic de déficit en 5 α R peut également être établi sur l'analyse enzymatique de l'activité 5 α R sur fibroblastes de peau génitale en culture.

50% des patients atteints de déficit en 5 alpha réductase ont des **mutations homozygotes** et appartiennent à des familles consanguines. Les mutations les plus fréquentes sont " C \rightarrow T, R246W " et " G \rightarrow A, R246Q " (en double brin) [39]. La plupart des mutations sont des mutations ponctuelles. L'abondance des hétérozygotes laisse supposer que la fréquence des porteurs est élevée dans la population générale.

Pour certaines mutations, un **effet fondateur** a été retrouvé. C'est le cas pour la mutation Q126R, où un ancêtre portugais est à l'origine de la mutation, mutation retrouvée au Brésil et en Amérique du Nord. Bien que cette affection soit une maladie autosomique récessive, dans 4 cas, une mutation hétérozygote a été identifiée comme responsable de l'affection. Ces différents mutants naturels ont permis d'initier l'étude des relations structure-fonction de cette enzyme.

Seulement quelques cas de délétion totale du gène ou de délétion de deux nucléotides ont été rapportés. Ainsi a-t-on retrouvé une délétion 359, Δ TC dans plusieurs familles de l'île de Malte

c) Anomalies des récepteurs hormonaux (Figure 7)

1. SYNDROME D'INSENSIBILITÉ AUX ANDROGÈNES (SIA)

C'est la **cause la plus fréquente de pseudohermaphrodisme masculin**. Son incidence est d'une naissance sur 60 000. 20% des cas sont familiaux, le mode de transmission est alors **récessif lié à l'X** et des mutations du gène du récepteur aux androgènes sont en cause (Xq11-q12). **Après la puberté l'ablation des gonades est nécessaire compte tenu du risque de survenue de tumeurs germinales dans**

30% des cas à l'âge de 50 ans. En fonction du phénotype on divise cette entité en syndrome d'insensibilité complet et partielle.

• SIA complet

Ce sont des **individus de caryotype (46,XY), de phénotype féminin** (avec des organes génitaux externes féminins). Ils ont un vagin borgne, pas d'utérus et possèdent deux testicules qui produisent de la testostérone et de l'AMH. Les canaux déférents sont absents. A la puberté, le développement mammaire est celui d'une femme.

Les mutations concernant le gène AR incluent des délétions, des insertions, des mutations ponctuelles, des modifications d'épissage. 80% des mutations connues sont ponctuelles dont 60% sont responsables de SIA complet (Figure 8)[57][59]. Le nombre de mutations décrites pour le gène AR est supérieur à 700. Très récemment, une nouvelle forme d'insensibilité aux androgènes a été identifiée. Il s'agit d'une anomalie d'un co-activateur du récepteur aux androgènes (AF-1) bien que le récepteur aux androgènes soit fonctionnel [60].

• SIA partiel

Le phénotype varie de mâle infertile à femelle. Tous les degrés d'insuffisance de virilisation sont observables jusqu'à une simple oligoasthénospermie (syndrome d'Aiman). Les patients peuvent présenter un hypospadias, un micropénis, une cryptorchidie, un scrotum bifide voire une ambiguïté sexuelle. Les associations phénotype mâle avec un hypospadias périnéo-scrotal, une gynécomastie et des testicules de petite taille [58] sont volontiers familiales et souvent regroupées sous le terme de syndrome de Reifenstein.

Les mutations en cause sont généralement situées au niveau du domaine de liaison du ligand (codon 727, 798 et 886) [61]. La palette très large des anomalies de la différenciation sexuelle rencontrée dans les SIA partiels a conduit à la description de syndromes variés (Lubs, Rosewater, Gilbert-Dreyfus...) dont la signification est limitée, car les phénotypes souvent redondants. La clarification de ce groupe des SIA partiels impose l'utilisation de cadres descriptifs précis comme les classifications de Prader ou de Quigley. La description des anomalies génitales est indispensable à l'élaboration des corrélations entre le phénotype, les déficits fonctionnels et structuraux du récepteur des androgènes. Il est cependant intéressant de noter que la même mutation (comme cela a été décrit pour les mutations entraînant les substi-

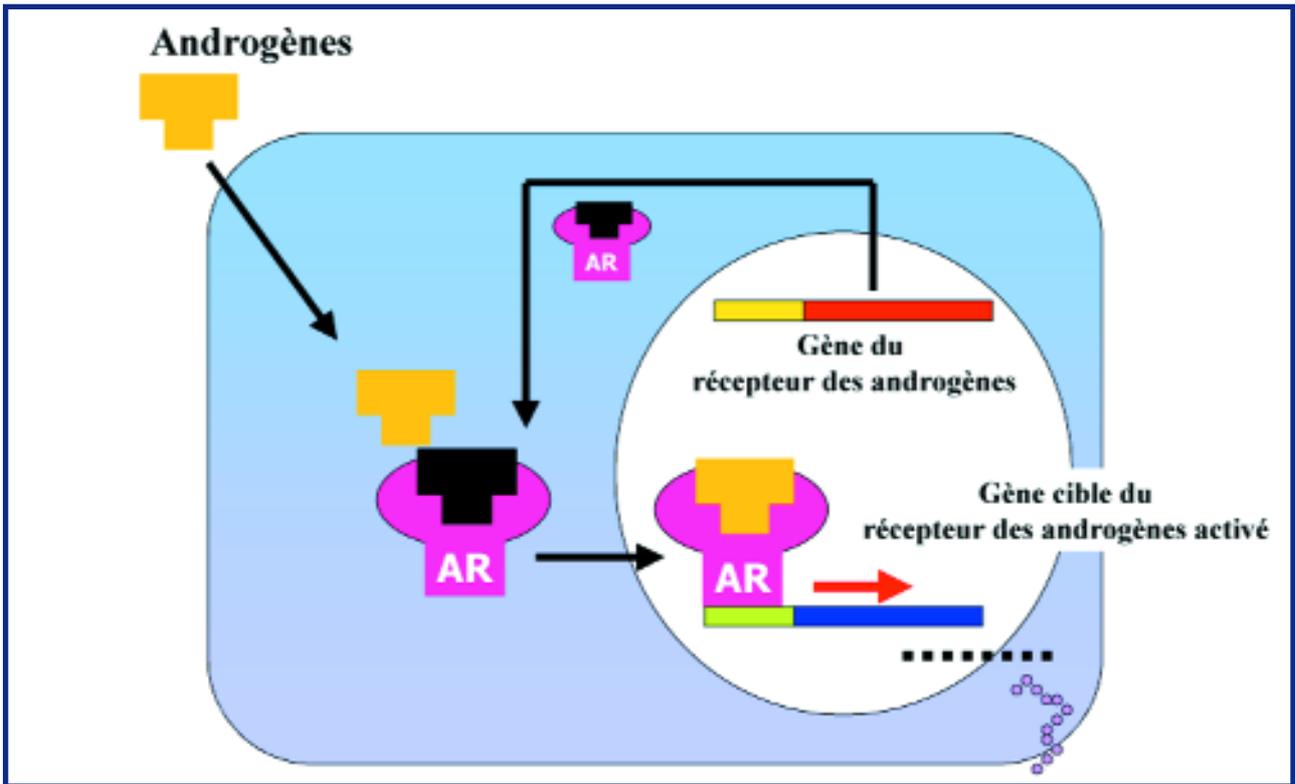


Figure 7: Mécanisme d'action du récepteur aux androgènes (AR). Les androgènes se lient spécifiquement aux AR dans le cytoplasme. Les AR activés pénètrent dans le noyau pour se lier à l'ADN au niveau de l'ARE (androgen response element), qui correspond à une partie du promoteur des gènes androgéno-dépendants. Cette liaison entraîne la transcription du gène.

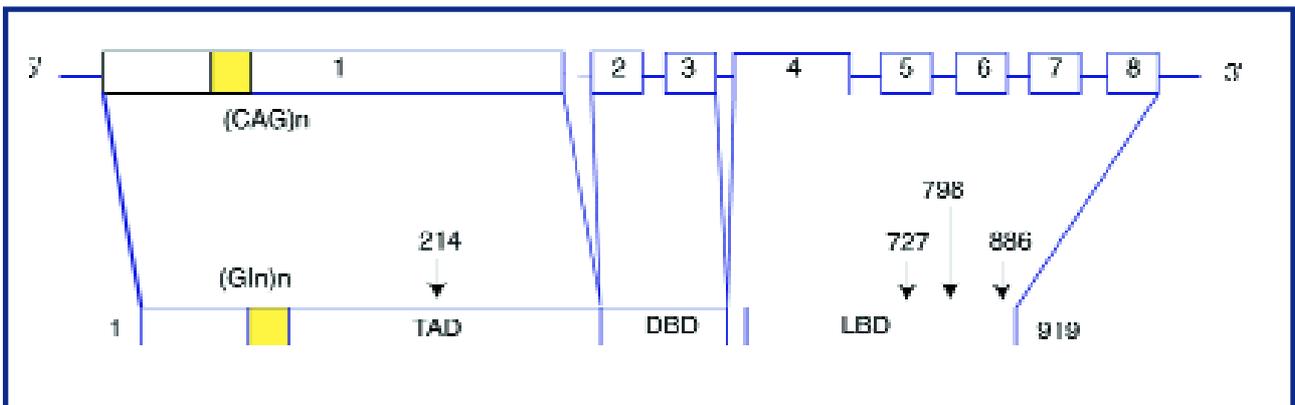


Figure 8: Structure du gène et de la protéine du récepteur aux androgènes. Le gène est composé de 8 exons. La transcription en ARNm, puis la traduction donne une protéine constituée de 3 domaines: de transactivation (TAD), de liaison à l'ADN (DBD), de liaison au ligand (LBD). Les flèches indiquent quelques substitutions d'acides aminés entraînant une infertilité masculine.

tutions Val-Met 743 et Val-Met 866) entraîne dans certaines familles soit un SIA complet, soit un SIA partiel.

D'un point de vue moléculaire, les anomalies fonctionnelles qui résultent des mutations du gène du RA, peuvent être distinguées en trois catégories : les mutations qui altèrent la structure du gène (macro-délétions, microdélétions et insertions), les mutations qui altèrent la qualité de la transcription (ARNm) et les mutations qui altèrent la structure primaire de la protéine (substitution d'acide aminés).

2. DÉFICIT DES RÉCEPTEURS AUX HORMONES GONADOTROPES

• Déficit du récepteur à la LH

Les récepteurs à la LH (2p21) font partie de la super-famille des récepteurs liés à la protéine G, qui active l'adenyl-cyclase.

L'examen anatomo-pathologique des biopsies testiculaires de ces patients montrent la présence de cellules de Sertoli, mais l'**absence de cellules de Leydig**.

Deux cas d'hermaphrodisme liés à une mutation homozygote G \rightarrow C, (substitution Ala593Pro) ont été décrits [62]. Dans ces cas, le récepteur a une affinité normale pour la LH mais sans transduction du signal. D'autres mutations ont été décrites Cys545stop, Arg554stop et Ser616Tyr [63, 64].

• Déficit du récepteur à la FSH

C'est une cause très rare d'infertilité.

Une mutation a été décrite en 566 C \rightarrow T, dans l'exon 7 (2p21), substituant l'alanine 189 en valine au niveau du domaine de liaison de FSH. Sa conséquence est une diminution de l'affinité du récepteur pour son ligand. Cette mutation a une action variable sur la spermatogenèse : de la cryptozoospermie à la normospermie [1].

Les anomalies du récepteur de la FSH chez les patients fertiles posent la question de la nécessité de cette hormone dans le mécanisme de la spermatogenèse [65].

2. INFERTILITÉS LIÉES AUX ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

a) Infertilité liée à une aneuploidie (Figure 9)

1. SYNDROME DE KLINEFELTER (47,XXY)

Le syndrome de Klinefelter est **la plus fréquente des anomalies chromosomiques associées à une infertilité masculine**. Il concerne environ un nouveau-né mâle sur 600. Sa fréquence est de 3% dans la population des hommes infertiles et près de 12% des sujets azoospermes présentent un syndrome de Klinefelter [66, 67].

L'atteinte chromosomique est soit homogène (47,XXY) dans 85% des cas, soit mosaïque (le plus souvent 46,XY/47,XXY) dans 15% des cas. Le chromosome X surnuméraire est lié à l'absence de disjonction des chromosomes sexuels paternels dans 53,2% des cas et maternels dans 46,8% des cas [68].

La FSH et la LH sont élevées du fait de l'absence de rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse par les gonades [69].

Sur le plan clinique, le phénotype est variable avec une atteinte plus ou moins sévère de la spermatogenèse (Tableau 2). Le diagnostic peut être fait par la recherche de corpuscules de Barr sur un prélèvement des cellules de la muqueuse buccale, sachant qu'en cas de mosaïque, les corpuscules peuvent n'être détectables qu'au niveau sanguin ou testiculaire [70].

2. DYSGÉNÉSIE GONADIQUE MIXTE (45,X/46,XY) OU DGM

Les individus sont habituellement de phénotype masculin mais peuvent présenter une ambiguïté sexuelle voire un phénotype féminin [71]. Les gonades sont intra-abdominales et dystrophiques. Les organes génitaux externes peuvent être mâle ou femelle avec un gros clitoris. Ces patients ont généralement un vagin, un utérus et au moins une trompe de Fallope.

Tableau 2 : Pourcentage des signes cliniques et biologiques dans la population atteinte d'un syndrome de Klinefelter

ANOMALIES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES	PATIENTS ATTEINTS EN %
Infertilité	99/100
Petits testicules	99/100
Élévation FSH-LH	90/100
Diminution testostérone	65/85
Diminution pilosité faciale	60/80
Gynécomastie	50/75
Diminution pilosité pubienne	30/60
Micro-pénis	10/25

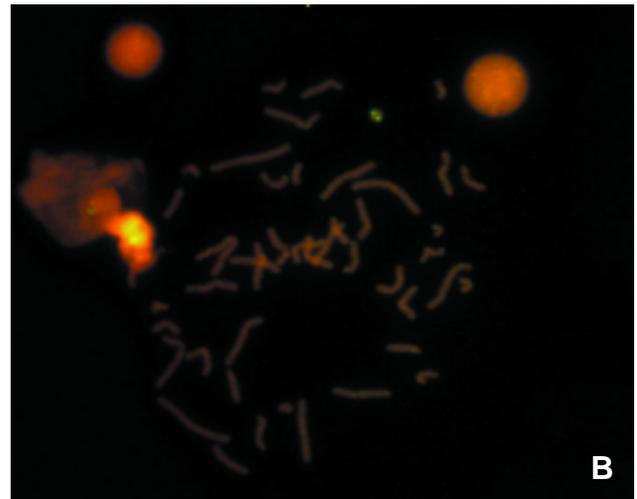
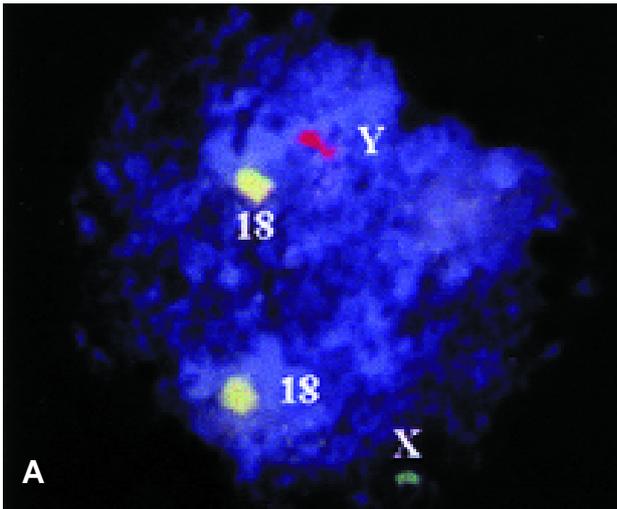


Figure 9 : A= Chromosome Y (FISH), B =Anneaux

Après la puberté, les biopsies testiculaires montrent un nombre normal de cellules de Leydig, la présence de cellules de Sertoli dans les tubes séminifères mais l'**absence de cellules germinales** (SCO = Sertoli Cell Only).

Le risque de cancérisation au niveau des gonades est de 25% (gonadoblastome, dysgerminome, séminome) [32]. L'exérèse du tissu testiculaire s'impose donc dès que le diagnostic de DGM est porté.

3. SYNDROME DU MÂLE XYY

L'incidence est de 1 nouveau-né mâle sur 750 naissances. L'analyse du sperme montre des résultats allant de l'azoospermie à la normospermie [72].

La testostéronémie et les taux d'hormones gonadotropes sont le plus souvent normaux.

Par ailleurs cette anomalie du caryotype a fait l'objet de polémique car elle a été rattaché par certains auteurs à un comportement de psychopathe ou de criminel [73].

4. ANOMALIES DES AUTOSOMES

Les anomalies des chromosomes non sexuels (autosomes) présentent une grande variabilité d'expression. Toute les aberrations chromosomiques des autosomes peuvent être impliquées mais les translocations robertsoniennes (fusion centromérique entre chromosomes acrocentriques) sont les plus fréquentes et les plus délétères pour la spermatogenèse. La compréhension des mécanismes d'infertilité d'origine chromosomique nécessite un rappel de quelques notions concernant le stade pachytène de la

prophase méiotique. Pendant ce stade, les chromosomes non sexuels sont appariés et actifs sur le plan transcriptionnel alors que les chromosomes sexuels sont condensés, inactifs, appariés seulement sur une courte zone de la région pseudo-autosomique X-Y et qu'ils forment une vésicule sexuelle. La vésicule sexuelle paraît jouer un rôle crucial dans la spermatogenèse et l'association de la vésicule sexuelle aux autosomes serait délétère pour la spermatogenèse soit par défaut d'inactivation du chromosome X soit par extension de l'inactivation de l'X à l'autosome concerné par l'association à la vésicule sexuelle. Par ailleurs, toutes les situations conduisant à des défauts d'appariement chromosomique (asynapsis) paraissent délétères pour la spermatogenèse.

b) Infertilité liée à une anomalie du chromosome Y

1. STRUCTURE DU CHROMOSOME Y (FIGURE 10)

Il est subdivisé en **3 régions** de taille inégale :

- Une région d'identité de séquence entre les chromosomes X et Y à l'extrémité du bras court ou région pseudo-autosomique, nécessaire à l'association des 2 chromosomes sexuels au cours de la méiose,
- Une seconde région **d'euchromatine** contenant des gènes dont certains sont exprimés spécifiquement ou de façon prédominante au niveau testiculaire,
- Une grande région **hétérochromatique** de taille variable d'un chromosome Y à l'autre, d'un individu à l'autre [74].

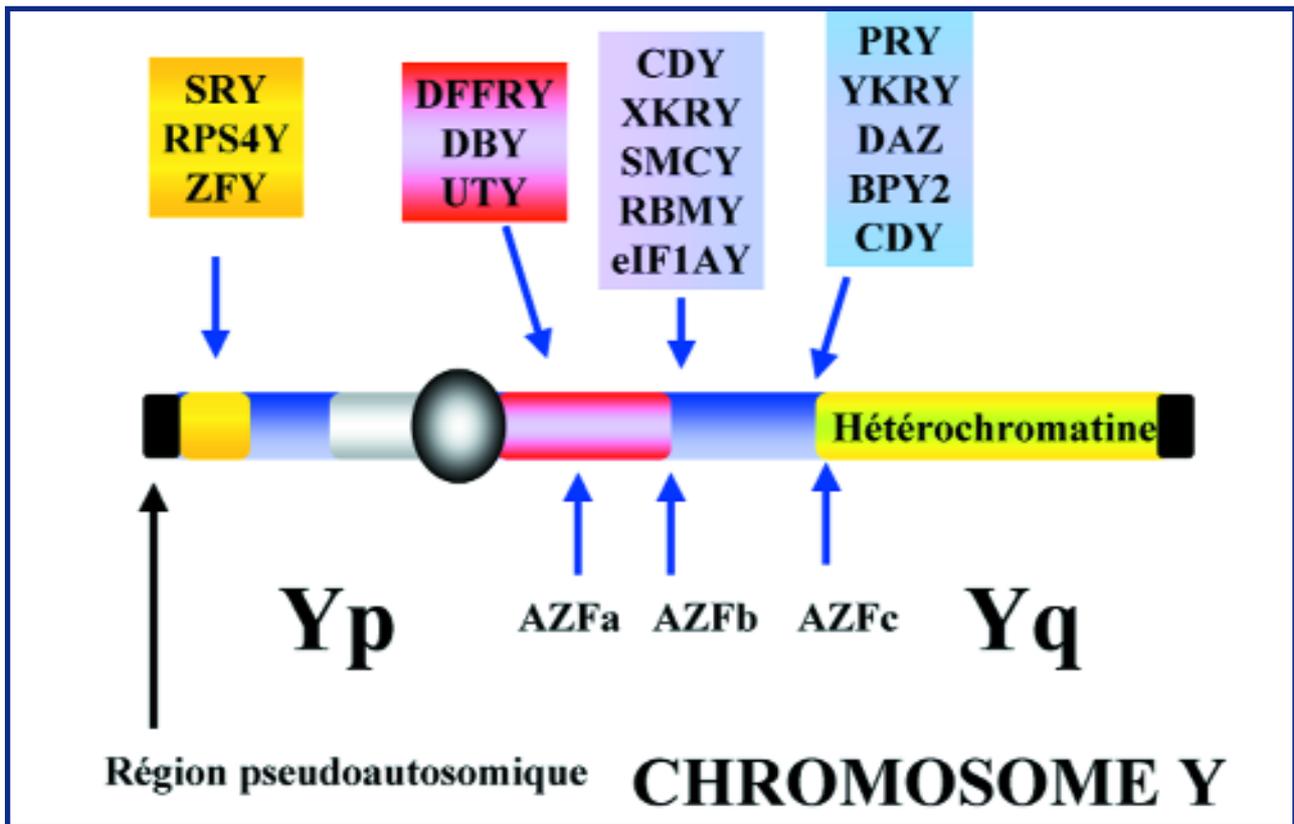


Figure 10: Localisation des régions AZF et des gènes sur le chromosome Y.

2. ETIOLOGIES

7 % des infertilités masculines seraient liées à une micro-délétion du chromosome Y [75], elles correspondent à des azoospermies sécrétoires.

• Micro-délétions de la région AZF pour “azoospermia factor” (Yq 11)

Au moins 3 locus différents (AZFa, AZFb, AZFc) pour le facteur AZF ont été identifiés sur le bras long du chromosome Y.

Région AZFa

Des délétions de ce locus sont associées au syndrome de Sertoli Cell Only (absence totale de cellules germinales) et à un petit volume testiculaire, suggérant une anomalie pré-pubère au moment de la production des spermatogonies souches [74].

Les gènes délétés qui pourraient être impliqués dans le syndrome SCO sont DFFRY, DBY, UTY [76].

Région AZFb

Les cellules germinales pré-méiotiques sont présentes en quantité normale. En revanche, aucune cel-

lule post-méiotique n'est observée, suggérant une interruption de la spermatogenèse à la puberté pendant ou avant l'étape méiotique [74].

Les gènes présents dans cette région sont les suivants : **CDY, XKRY, SMCY, eIF-1AY et RBMY 1 et 2** (anciennement YRRM). Il existe de nombreuses copies de RBMY 1 et 2, mais seules celles situées en AZFb seraient fonctionnelles [77]. L'homologie des gènes RBMY avec le gène autosomique hnRNPG suggère un rôle dans le processing des ARNs pré-messagers et dans leur transport [74].

Région AZFc

L'histologie testiculaire des hommes ayant des délétions dans cette région est plus diverse allant d'un phénotype proche du syndrome SCO à la présence de spermatocytes. Ainsi, il existe des cas d'azoospermies mais aussi d'oligospermies. En plus d'une diminution du nombre de spermatozoïdes liée à ces délétions, il s'ajouterait une dégénérescence liée à l'âge [74].

Les gènes contenus dans cette région sont : **PRY,**

BPY2, CDY, YKRY et DAZ (6 copies de ce dernier gène) [76]. Les délétions atteignant la région DAZ (Deleted in AZoospermia) sont les causes moléculaires les plus fréquentes impliquées dans l'infertilité masculine (13% des hommes azoospermes et 6% des hommes oligospermes sévères) [78, 79, 80, 81]. Il existe un homologue autosomique du gène DAZ, DAZLA sur le chromosome 3. L'homologue murin de DAZ, Dazl1 est essentiel pour le développement et la survie des cellules germinales [82]. Enfin, des mutations sur l'homologue du gène DAZ chez la drosophile, le gène boule, provoque un arrêt de la spermatogenèse à la transition G2/M et une azoospermie complète [83].

Cependant, la signification de ces délétions pour la fertilité n'est pas toujours claire et les corrélations génotype-phénotype sont faibles. Ceci suggère l'intervention d'autres facteurs. Citons à cet égard l'observation d'une famille chez qui le père (porteur d'une délétion AZFc) avait eu quatre fils porteurs mais tous infertiles. Cet exemple signe certes l'influence délétère de la délétion sur la spermatogenèse chez les quatre fils mais montre également que cet effet a été compensé par un autre facteur inconnu chez le père.

Une autre question est posée par le cas où le diagnostic de délétion a été fait chez l'enfant conçu par ICSI alors que le père ne paraissait pas porteur d'après une recherche de délétion par PCR sur prélèvement sanguin. L'explication la plus simple à cette observation est que les délétions du chromosome Y peuvent exister en mosaïque, parfois présentes uniquement dans la lignée germinale et être transmises à l'enfant alors que le diagnostic de délétion par PCR sur prélèvement sanguin a été négatif chez le père.

• Micro-délétions dans la région SRY

Elle est située à la limite de région pseudo-autosomique en Yp. Elle correspondrait à celle du gène **TDF** (Testis Determining Factor) indispensable à la différenciation des gonades en testicules.

Le gène SRY ne contient pas d'intron et code pour une protéine de 204 acides aminés, qui appartient à la famille des protéines HMG (High Mobility Group) [84]. Ces protéines contiennent un domaine de liaison à l'ADN. En cas d'anomalies de la protéine SRY,

la liaison à l'ADN est diminuée voire absente [32]. Les mutations décrites, au niveau du gène SRY, sont toutes situées au niveau de la HMG box [58].

• Syndrome du mâle XX

Sa fréquence est d'un nouveau-né mâle sur 20 000.

Cliniquement, ces patients ont un phénotype mâle avec une azoospermie. 10% sont hypospades ou présentent une ambiguïté sexuelle. 33% présentent une gynécomastie. Les testicules sont souvent petits, fermes et parfois cryptorchides.

L'analyse anatomo-pathologique des testicules retrouve une hyalinisation des tubes séminifères.

La testostéronémie est basse ou normale, les hormones gonadotropes sont élevées du fait de l'atrophie testiculaire [86,87].

La transmission est **autosomique récessive**, avec de nombreux cas sporadiques [85].

Deux mécanismes sont possibles :

- un échange entre les chromosomes X et Y ayant pour résultat la translocation de la région SRY de Y vers X,
- une translocation de SRY du chromosome Y vers un autosome.

L'infertilité de ces hommes est liée à l'**absence de la région AZF** de leur génome [32].

• Prédilection aux micro-délétions du chromosome Y

La très grande majorité des micro-délétions du chromosome Y sont des événements *de novo*, dont l'origine méiotique est probable. La nature du mécanisme des pertes n'est pas connue mais pourrait provenir d'une recombinaison inégale entre des séquences répétées soit entre les chromosomes X et Y, soit entre les chromatides sœurs du chromosomes Y. Il n'existe pas de corrélation entre un ou des haplotypes du chromosome Y et une prédisposition aux micro-délétions. En revanche, l'haplogroupe [MSY-class 1/92R7(T)/DYS257(A)] présent dans un tiers de la population européenne de l'Ouest est fortement sous représenté chez les mâles XX. Cet haplogroupe conférerait un avantage sélectif par protection contre la translocation responsable du syndrome des hommes 46, XX(Y+)[88].

III. LES AZOOSPERMIES OBSTRUCTIVES (EXCRETOIRES) D'ORIGINE GENETIQUE

Elle représente **30% des azoospermies**.

1. INFERTILITÉ PAR AGÉNÉSIE ÉPIDIDYMO-DÉFÉRENTIELLE (FIGURE 11A)

Elles sont dues le plus souvent (au moins 50% des cas) à des mutation du gène CFTR (de la mucoviscidose). Elles affectent approximativement une naissance sur 2000.

La **mucoviscidose** est la pathologie autosomique récessive la plus fréquente chez les Caucasiens [89]. La symptomatologie habituelle associe une maladie pulmonaire obstructive, une insuffisance pancréatique exocrine, des occlusions intestinales et un trouble de la croissance. Parmi les mâles, l'azoospermie est la règle avec un éjaculat acide (pH < 7,2), sans fructose et de faible volume (< 1,5 ml) [90]. Il existe anatomiquement une aplasie uni- ou bilatérale des canaux déférents et des épидидymes plus ou moins associée à des anomalies des vésicules séminales [91, 92]. Le spectre des symptômes présents est extrêmement large allant de l'infertilité seule aux cas les plus sévères.



Figure 11a: Agénésie épидидymo-déférentielle

Le gène CFTR situé en 7q 31.2 contient 27 exons s'étalant sur 250 kb [93] Fig. 11b). Plus de 700 mutations ont été décrites dont $\Delta F508$ présente dans plus de 70% des allèles mutés (The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium, 1994) [93]. Ces mutations peuvent avoir des effets sévères ou modérés en fonction des modifications induites sur la synthèse ou la fonction de la protéine CFTR.

a) Agénésie congénitale bilatérale des canaux déférents

La majorité de ces patients sont en bonne santé générale mais infertiles. Les canaux déférents sont absents ou réduits à des cordes fibreuses sans lumière. Il peut exister une aplasie épидидymaire et des anomalies des vésicules séminales [95, 96].

$\Delta F508$ et R117H sont les mutations les plus fréquentes parmi les Caucasiens. $\Delta F508$ est une mutation "sévère" tandis que R117H est considérée comme "modérée". Une autre variante moléculaire est le polymorphisme 5T, nommé IVS8-5T, situé à la jonction de l'intron 8 et de l'exon 9. Ce site d'épissage peut contenir 5, 7 ou 9 résidus thymidine. Les polymorphismes 7T et 9T sont communs dans la population générale, alors que 5T ne représente que 3 à 5% [97]. L'ARN, qui en résulte, n'a pas d'exon 9 dans 63 à 94% des cas après épissage [98]. Il en découle un nombre réduit de protéines CFTR fonctionnelles (Figure 11b).

Les génotypes les plus fréquents sont $\Delta F508/R117H$ et $\Delta F508/5T$ [99, 100].

b) Agénésie congénitale unilatérale des canaux déférents

L'obstruction d'un canal déférent pouvant être compatible avec la fertilité, de nombreux patients ayant cette pathologie restent sans diagnostic.

Une étude portant sur 21 hommes infertiles présentant cette agénésie a montré la présence de mutations du gène CFTR pour 8 d'entre eux [101].

c) Obstruction bilatérale des canaux éjaculateurs

L'obstruction bilatérale des canaux éjaculateurs est une forme clinique **rare**.

En plus de l'azoospermie, le faible volume éjaculé, le pH acide et le taux bas de fructose dans le sperme sont habituels.

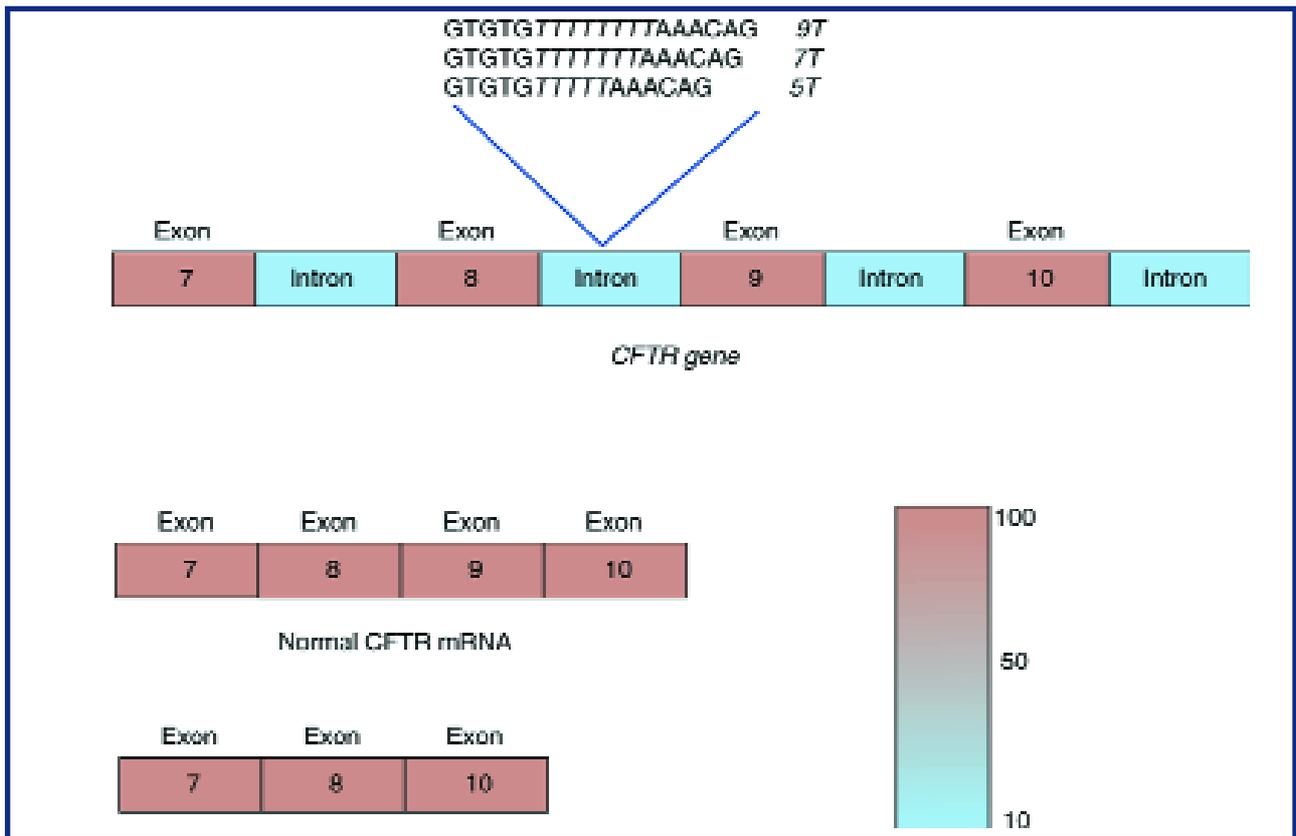


Figure 11b: Variation d'épissage de l'exon 9 du gène CFTR. 9T, 7T, 5T correspondent aux nombres de bases thymidine au niveau d'un polymorphisme de l'intron 8. L'allèle 5T est associée à une expression plus basse de protéine CFTR normale que les allèles 7T et 9T. Les patients homozygotes 5T/5T produisent la plus faible quantité de protéine CFTR normale.

Cette pathologie est liée à des **anomalies du gène CFTR** soit sous la forme de 2 mutations hétérozygotes (par exemple R347P et R553X), soit sous la forme d'une mutation associée à un allèle 5T [102].

2. SYNDROME DE YOUNG

C'est l'**association d'une azoospermie obstructive à des troubles cliniques des voies aériennes** (bronchectasie, sinusite chronique). Ces patients ne présentent aucune anomalie anatomique des voies génitales, qui sont cependant obstruées par une substance amorphe à la jonction du corps et de la queue de l'épididyme [103].

Une seule étude rapporte l'existence de mutation $\Delta F508$ dans ce syndrome [104]. Malheureusement, les critères diagnostiques sont insuffisants pour écarter une agénésie congénitale unilatérale des canaux déférents chez les patients génotypés dans cette étude [102]. L'association entre le syndrome de Young et des anomalies du gène CFTR n'est pas clairement établie [105].

IV. LES AUTRES CAUSES GENETIQUES D'INFERTILITE

1. ANOMALIES GÉNÉTIQUES AYANT DES CONSÉQUENCES DIRECTES SUR LA SPERMATOGENÈSE

a) Syndrome de Noonan

De transmission autosomique dominante, ce syndrome associe au phénotype du syndrome de Turner un caryotype (46,XY) [32]. Son incidence est d'un nouveau-né mâle pour 1000 à 2000 naissances [106].

Les atteintes sont cardio-vasculaires, oculaires, osseuses avec une anomalie de la croissance. Le principal facteur d'infertilité est une cryptorchidie bilatérale présente dans 75% des cas. Les patients ne présentent pas de troubles de la sexualité, en dehors d'un retard pubertaire [107].

b) Anomalies ultra-structurales des spermatozoïdes

La dyskinesie ciliaire primitive (DCP) ou syndrome

des cils immobiles a une incidence d'un nouveau-né sur 20 à 30 000 naissances [108].

Le dysfonctionnement voire l'immobilité des structures ciliaires de l'organisme entraîne des infections des voies aériennes ainsi qu'une infertilité fréquente chez les mâles [109]. Dans 50% des cas, il existe un situs inversus, dont l'association à une DCP constitue le syndrome de Kartagener [110].

Les spermatozoïdes présentent des mouvements anormaux liés à un défaut ultra-structural. Dans 50% des cas, ce sont les bras internes et/ou externes de dynéine qui sont atteints [111].

Cette pathologie est de **transmission autosomique récessive**, cependant quelques rares cas auraient une transmission autosomique dominante ou liée à l'X [112, 113]. Aucune mutation n'a encore été mise en évidence, mais le gène de la dynéine semble être un excellent candidat. Deux loci ont été caractérisés par analyse de liaison en **8q et 16pter**. Enfin, d'autres gènes ont été mis en cause : HFH-4 (17q 25), inv (6q 21.1-q23 ou 9q 33), Acrv2b (3p 22-p21.3) et Pitx2 (4q 25-q26) [114].

c) Dystrophie musculaire myotonique

Sa transmission est **autosomique dominante**. Elle est due à une anomalie fonctionnelle et structurelle de la myotonine-kinase [115].

La mutation à l'origine de ce trouble est une expansion de triplet CGT à l'extrémité 3' du **gène situé en 19q 12** [116]. Récemment un nouveau locus nommé DM2 a été mis en évidence en **3q** [117].

Les atteintes sont musculaires, endocriniennes et neurologiques (au niveau du SNC). L'infertilité est liée à une atrophie des tubes séminifères dans les formes sévères de la maladie [118]. Par ailleurs, il existe un déficit de la capacitation et de la réaction acrosomale des spermatozoïdes contribuant probablement à la diminution de la fertilité chez ces patients [119].

d) Infertilité liée à un dysfonctionnement mitochondrial

Une délétion commune de l'ADN mitochondrial (ADNmt) est la délétion 4977 pb ADNmt (délétant 7 gènes et 5 ARNt). Elle est retrouvée en plus grande proportion dans la fraction des spermatozoïdes les moins mobiles ainsi que chez les patients oligospermes et asthénospermes [120]. Pour autant, le rôle des mitochondries ou des mutations ADNmt n'a pas été clairement établi comme cause d'infertilité masculine [121].

2. ANOMALIES GÉNÉTIQUES AYANT DES CONSÉQUENCES INDIRECTES SUR LA SPERMATOGENÈSE

a) La drépanocytose

La transmission est **autosomique récessive**.

Les patients héritent de 2 gènes de béta-globine mutés au niveau du 6^{ème} codon (**chromosome 11**) aboutissant à la synthèse de 90% d'hémoglobine anormale (**HbS**). Cette maladie vaso-occlusive entraînerait des infarctissements de l'axe hypothalamo-hypophysaire et des testicules, à l'origine de l'infertilité [32].

b) Les β thalassémies

La transmission est **autosomique récessive et exceptionnellement dominante**.

La béta thalassémie est une diminution de production des chaînes béta : l'hémoglobine normale étant constituée de deux chaînes alpha et de deux chaînes béta.

Seuls les patients atteints d'une thalassémie majeure ont une infertilité, due à des dépôts de fer au niveau hypophysaire et testiculaire. Cette surcharge de fer provient des transfusions ainsi que de la faible utilisation des réserves de fer liée à une érythropoïèse inefficace [32].

C. ORIENTATIONS THÉRAPEUTIQUES

I. TECHNIQUES DE REPRODUCTION ASSISTÉE

Depuis l'avènement de la fécondation in vitro, les techniques de reproduction assistée ont évolué en passant par (Figure 12) :

- la PZD (Partial Zona Dissection), ouverture de la zone pellucide permettant l'introduction des spermatozoïdes dans l'espace péri-vitellin,
- la SUZI (SubZonal Insertion of sperm), micro-injection de spermatozoïdes dans l'espace péri-vitellin,
- et enfin, l'ICSI (IntraCytoplasmic Sperm Injection), micro-injection d'un seul spermatozoïde dans l'ovocyte [122].

1. L'ICSI

a) Technique

On prélève des ovocytes par ponction écho-guidée (Figure 13). On les met en incubation le temps d'expulser le premier corps polaire (indiquant le stade de métaphase II) s'ils ne sont pas mature au moment de la ponction.

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

Un spermatozoïde est alors micro-injecté dans l'ovocyte en métaphase II (Figure 14a). Après 16 à 18 heures, le second corps polaire est expulsé et deux pronoyaux sont observés, signant la fécondation. Selon l'âge maternel, deux à trois embryons sont transférés un à trois jours après le prélèvement oocytaire [122].

b) Indications

La décision de procéder à une ICSI est prise sur des critères liés à l'homme comme à la femme (Tableau 3).

c) Résultats

Le taux de fertilisation des ovocytes est de 60 à 75%.

Le taux de grossesses est de 35 à 40% et le taux de grossesses à terme est de 25 à 30% par tentative d'ICSI.

Ces résultats diminuent en fonction de l'âge de la mère de manière notable à partir de 35 ans et de façon drastique après 40 ans [122].

d) Risques et conséquences :

- le syndrome d'hyper-stimulation ovarienne modérée (3-4%) et sévère (0,1-0,2%),
- les complications de la ponction trans-vaginale (0,3-3%)
- les grossesses ectopiques (3-5,5%)
- les grossesses multiples (44-46%) pouvant se compliquer de placenta praevia, de pré-éclampsie, de menaces d'accouchements prématurés et d'hémorragie du post-partum chez la mère, d'hémorragie intra-cérébrale avec retard mental et cécité chez le nouveau-né [122]
- les désorganisations potentielles du fuseau mitotique liées à l'introduction mécanique du spermatozoïde
- une décondensation anormale du noyau du spermatozoïde [123].

Le taux de malformation congénitale majeure est de 2,6% chez les enfants nés après ICSI et de 2 à 2,8% dans la population générale [122]. Le taux d'anomalie chromosomique autosomique n'est pas supérieur à celui de la population générale. En revanche, le taux d'aneuploïdie due au chromosome sexuel est 2 à 3 fois supérieur [124].

Tableau 3 : Indications de la technique d'ICSI selon les critères liés à la femme et l'homme

CRITÈRE LIÉ À LA FEMME

Echec de fécondation par autres techniques

CRITÈRES LIÉS À L'HOMME

Oligoasthénospermie sévère (diminution de la mobilité des spermatozoïdes [$<5\%$] et de la concentration [$<2.10^6$])

Anomalie morphologique des spermatozoïdes (téatospermie [4%])

Azoospermie obstructive nécessitant un prélèvement de spermatozoïdes

- Agénésie épидидymo-déférentielle (après échec de reperméabilisation) congénitale bilatérale des canaux déférents
- Echec de chirurgie de rétablissement après vasectomie
- Obstruction épидидymaire et/ou déférentielle acquise

Anéjaculation après échec d'électroéjaculation

Azoospermies sécrétoires dans certains cas

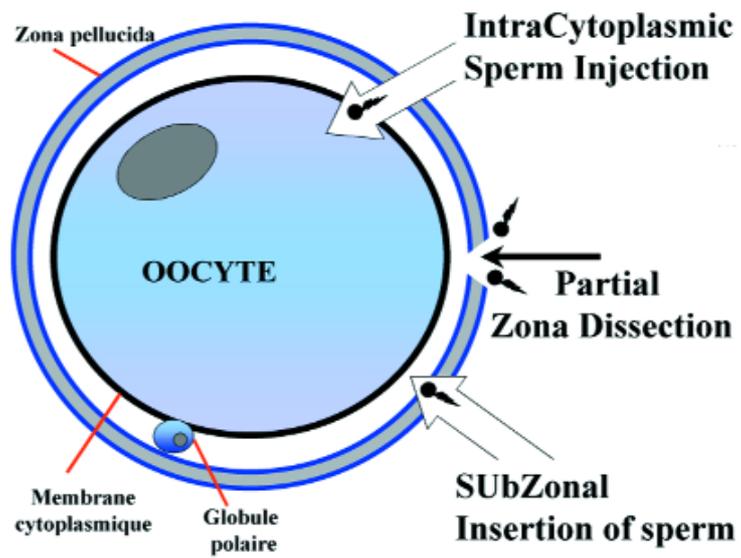


Figure 12: Les différentes techniques de reproduction assistée

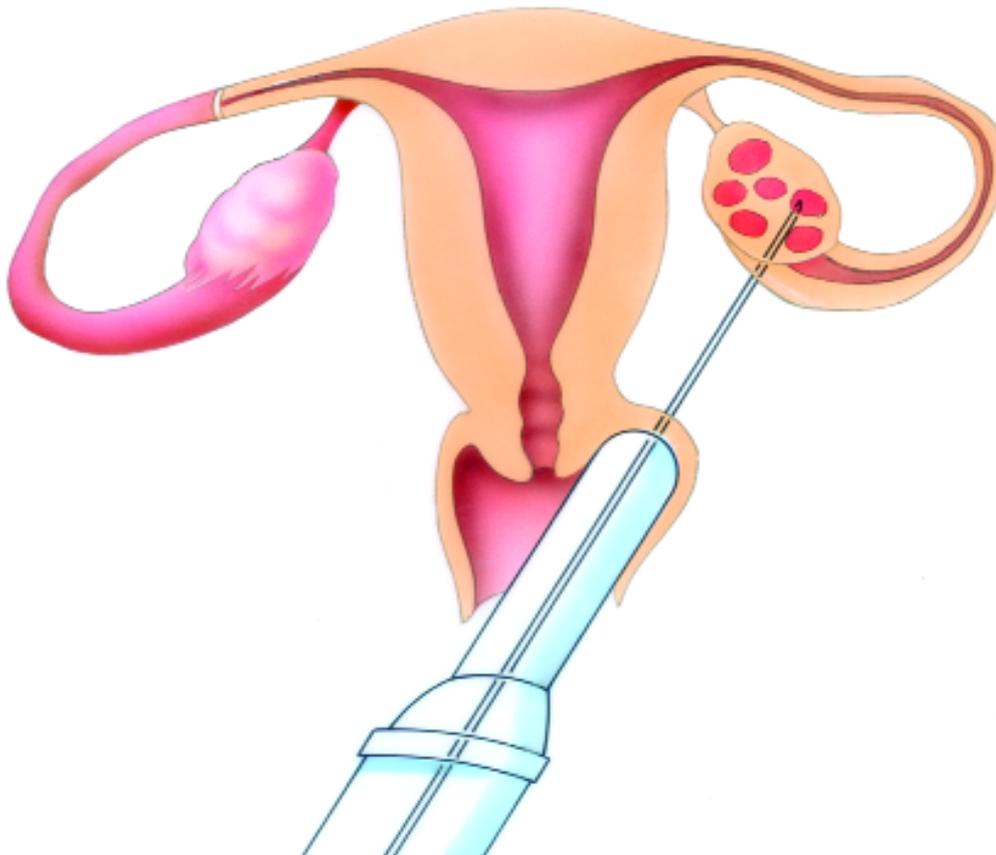


Figure 13: Prélèvement d'ovocytes par ponction transvaginale échoguidée (après stimulation ovarienne hormonale).

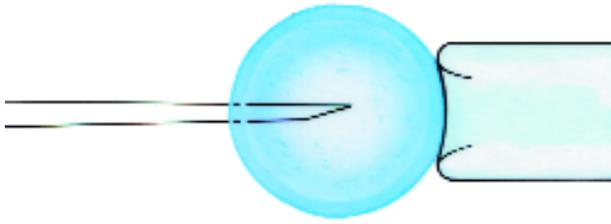


Figure 14a: Injection d'un spermatozoïde en intra-cytoplasmique (ICSI).

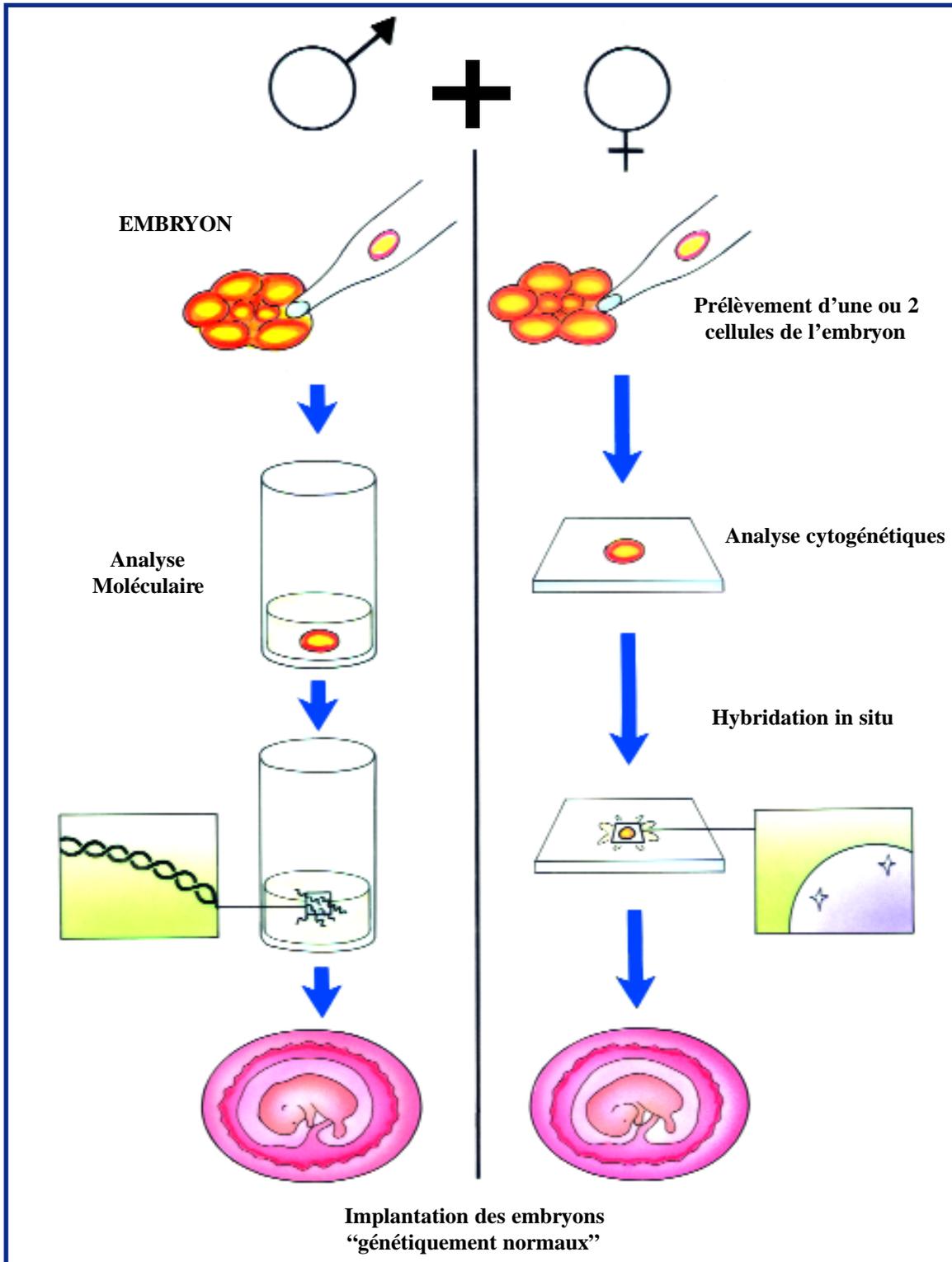


Figure 14b: Diagnostic pré implantatoire

2. LES TECHNIQUES DE PRÉLÈVEMENT DE SPERMATOZOÏDES

Elles sont essentiellement de 4 types :

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

Le sperme non utilisé peut être congelé : les résultats d'ICSI avec sperme décongelé étant équivalents à ceux avec sperme frais [122].

II. LE CONSEIL GENETIQUE

L'urologue est amené à participer au conseil génétique en collaboration avec des généticiens spécialisés dans les pathologies de la reproduction. Plusieurs situations rendent nécessaires la mise en œuvre d'un conseil voire d'un diagnostic génétique.

Les familles présentant un ou plusieurs cas d'**ambiguïté sexuelle** sollicitent volontiers un conseil génétique. Deux situations peuvent être envisagées pour un fœtus (46,XY). Lorsqu'une mutation causale a déjà été déterminée par une étude préalable, la recherche de cette mutation sur l'ADN trophoblastique permet sans ambiguïté de réaliser le diagnostic positif ou négatif de la maladie. Lorsque la mutation

n'a pas encore été identifiée, les polymorphismes du gène impliqué peuvent être utilisés (diagnostic indirect par liaison génétique). Cependant, cette méthode ne permet pas un diagnostic de certitude car on ne peut exclure une rare recombinaison génétique. L'échographie fœtale des organes génitaux externes reste donc indispensable pour confirmer le diagnostic.

Les patients ayant une azoospermie obstructive d'étiologie inconnue doivent avoir une analyse du gène CFTR (Figure 15), de même que leurs compagnes. Si elles présentent une mutation du gène CFTR [4% des cas], le risque de mucoviscidose est de 2% pour l'enfant (si la mère est hétérozygote le risque peut aller jusqu'à 25%). Dans le cas contraire, il est de 0,2% [125].

Les patients ayant une azoospermie non-obstructive (sécrétoire) ou une oligospermie sévère (< 5 millions de spermatozoïdes/ml) peuvent avoir une étude du caryotype et une recherche de micro-délétions du chromosome Y [128]. 96% de ces patients acceptent le test du chromosome Y lorsqu'il leur est proposé, 94% reviennent pour le conseil génétique et 21% acceptent de renoncer, au moins temporairement, à la procréation médicalement assistée. Le risque de transmission de l'infertilité à leurs enfants est donc soigneusement pesé par ces patients [129]. Il est probable que l'infertilité d'un homme ayant une micro-délétion au niveau du chromosome Y soit transmise à son fils par la technique d'ICSI. Cependant, cela n'est pas clairement démontré [130].

Les couples, qui choisissent l'ICSI, peuvent avoir un diagnostic génétique pré-implantatoire [126] (Figure 14b). Il consiste en l'analyse génétique d'un blastomère prélevé sur l'embryon avant l'implantation. Après implantation, les techniques de diagnostic prénatal se font par prélèvement du chorion villositaire à la 11^{ème} semaine de gestation ou par amniocentèse à la 16^{ème} semaine de gestation [127].

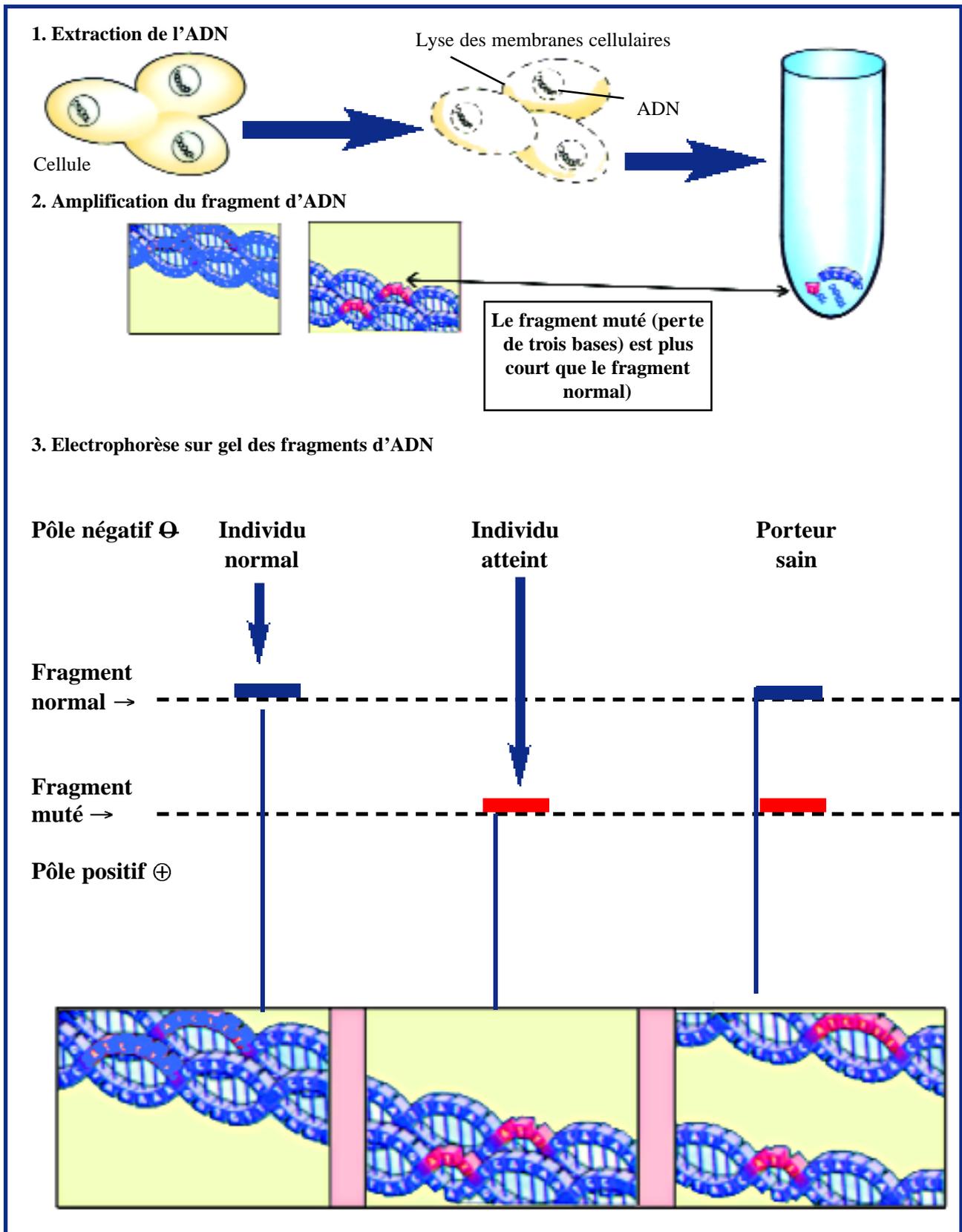


Figure 15 : Diagnostic moléculaire de mutation de la mucoviscidose

REFERENCES

1. RUCKER G.B., MIELNIK A., KING P., GOLSTEIN M., SCHLEGEL P.N. Preoperative screening for genetic abnormalities in men with nonobstructive azoospermia before testicular sperm extraction. *J.Urol.*,1998, 106:6, 2068-71.
2. HANDEL M.A., HUNT P.A., KOT M.C., et al. Role of sex chromosomes in the control of male germ-cell differentiation. In Robaire B (ed): *The Male Germ Cell: Spermatogonium to Fertilization*. New York, New York Academy of Sciences, 1991, 637, 64-73.
3. SWAIN A., LOVELL BADGE R. A molecular approach to sex determination in mammals. *Acta Paediatr Suppl*, 1997 Nov, 423, 46-49.
4. BATCH J.A., PATTERSON M.N., HUGHES I.A. Androgen insensitivity syndrome. *Reproductive Medicine Review*, 1992, 1, 375-383.
5. JOSSO N., CATE R.L., PICARD J.V. Anti-Müllerian hormone : the Jost factor. In Bardin CW (ed.). *San Diego : Academic Press. Recent Progress in hormone Research*, 1993, 48, 1-59.
6. WILSON J.D., GRIFFIN J.E., RUSSEL D.W. Steroid 5 α -reductase 2 deficiency. *Endocrine Reviews*, 1993, 14, 577-593.
7. JONES J., KEMMANN E. Olfacto-genital dysplasia in the female. *Obstetric and Gynecology*, 1976, 5, 443-466.
8. HARDELIN J.P., PETIT C. A molecular approach to the pathophysiology of the X chromosome-linked Kallmann's syndrome. *Baillières Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 9 : 3, 489-507.
9. FRANCO B., GUIOLI S., PRAGLIOLA A., INCERTI B., BARDONI B., TONLORENZI R., CARROZZO R., MAESTRINI E., PIERETTI M., TAILLON-MILLER P., BROWN C.J., WILLARD H.F, LAWRENCE C., PERSICO M.G., CAMERINO G., BALLABIO A. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature*, 1991, 353, 529-536.
10. LEGOUIS R., HARDELIN J., LEVILLIERS J., CLAVIERIE J., COMPAIN S., WUNDERLE V., MILLASEAU P., LE PASLIER D., COHEN D., CATERINA D., BOUGUELERET L., DE WALL H.D., LUTTALLA G., WEISENBACH J., PETIT C. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell*, 1991, 67, 423-435.
11. SIGMAN M., HOWARDS S.S., RETIK A.B., STAMEY T.A. et al. Male infertility. In Walsh PC. *Campbell's Urology*, vol.1, ed 6. Philadelphia, WB Saunders, 1992, 661-705.
12. WHITE B.J., ROGOL A.D., BROWN K.S. et al. The syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism: a genetic study of 18 new families and a review. *Am. J. of Medical Genetics*, 1983, 15, 417-435.
13. CHAUSSAIN J.L., TOUBLANC J.E., FEINGOLD J. et al. Mode of inheritance in familial cases of primary gonadotropic deficiency. *Hormone Research*, 1988, 29, 202-206.
14. WORLEY K., ELLISON K., ZHANG Y.H., WANG D.F., MASON J., ROTH J., ADAMS V., FOGT D., ZHU X.M., TOWBIN J., CHINAULT A., ZOGHBI H., McCABE E. Yeast artificial chromosome cloning in the glycerol kinase and adrenal hypoplasia congenital region of Xp21. *Genomics*, 1993, 16, 407-416.
15. GUO W., MASON J.S., STONE C.G., MORGAN S.A., MADU S.I., BALDINI A., LINDSAY E.A., BIESECKER L.G., COPELAND K.C., HORLICK M.N.B., PETTIGREW A.L., ZANARIA E., McCABE R.B. Diagnosis of X-linked adrenal hypoplasia congenital by mutation analysis of the DAX1 gene. *JAMA* , 1995, 274, 324-330.
16. McCABE E. Disorders of glycerol metabolism. In: SCRIVER C., STANBURY J.B., WYNGAARDEN J.B., FREDRICKSON D.G., editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. (New York) McGraw-Hill, 1995, 1631-1652.
17. HABIBY R.L., BOEPPLE P., NACHTIGALL L., SLUSS P.M., CROWLEY W.F Jr., JAMESON J.L. Adrenal hypoplasia congenita with hypogonadotropic hypogonadism: evidence that DAX-1 mutations lead to combined hypothalamic and pituitary defects in gonadotropin production. *J. Clin. Invest .*, 1996, 98, 1055-1062.
18. ZHANG YH., GUO W., WAGNER R.L., HUANG B.L., McCABE L., VILAIN E., BURRIS T.P., ANYANEYBOA K., BURGHEES A.H.M., CHITAYAT D., CHUDLEY A.E., GENEL M., GERTNER J.M., KLINGENSMITH G.J., LEVINE S.N., NAKAMOTO J., NEW M.I., PAGON R.A., PAPPAS JG., QUIGLEY C.A., ROSENTHAL I.M., BAXTER J.D., FLETTERICK R.J., McCABE E.R.B. DAX1 mutations provide insight into structure-function relationships in steroidogenic tissue development. *Am. J. Hum. Genet.*,1998, 62, 855-864.
19. STROBEL A., ISSAC T., CAMOIN L., OZATA M., STROSBERG A.D. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat. Genet.*, 1998, 18, 213-215.
20. CLEMENT K., VAISSE C., LAHLOU N., CABROL S ., PELLOUX V., CASSUTO D., GOURMELEN M., DINA C., CHAMBAZ J., LACORTE J.M., BASDEVANT A., BOUGNERES P., LEBOUUC Y., FROGUEL P., GUYGRAND B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 1998, 392, 398-401.
21. LAYMAN L.C. Genetics of human hypogonadotropic hypogonadism. *Am. J. Med. Genet.*, 1999, 89, 240-248.
22. SMEETS D.F.C.M., HAMEL B.C.J., NELEN M.R. et al. Prader-willi syndrome and Angelman syndrome in cousins from a family with a translocation between chromosome 6 and 15. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 807-810.
23. ROBINSON W.P, DUTLY F., NICHOLLS R.D., BERNASCONI F., PENAHERRERA M., MICHAELIS R.C. et al. The mechanisms involved in formation of deletions and

- duplications of 15q11-q13. *J. Med. Genet.*, 1998, 35, 130-136.
24. CARROZZO R., ROSSI E., CHRISTIAN S.L., KITTI-KAMRON K. et al. Inter- and intrachromosomal rearrangements are both involved in the origin of 15q11-q13 deletions in Prader-Willi syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 61, 228-231.
 25. ROBINSON W.P., BERNASCONI F., MUTIRANGURA A., LEDBETTER D.H., LANGLOIS S., MALCOM S. et al. Nondisjunction of chromosome 15: origin and recombination. *Am. J. Hum. Genet.*, 1993, 53, 740-751.
 26. ROBINSON W., KUCHINKA B., BERNASCONI F., PETERSON M.B., SCHLUZE A., BRONDUM-NIELSON K. et al. Maternal meiosis I non-disjunction of chromosome 15; dependence of the maternal age effect on level of recombination. *Hum. Mol. Genet.*, 1998, 7, 1011-1019.
 27. DE ROUX N., YOUNG J., MISRAHI M., GENET R., CHANSON P., SCHAISON G., MILGROM E. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 1597-1602.
 28. LAYMAN L.C., COHEN D.P., JIN M., XIE J., LI Z., REINDOLLAR R.H., BOLBOLAN S., BICK D.P., SHERINS R.J., DUCK L.W., MUSGROVE L.C., SELLERS J.C., NEILL J.D. Mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism. *Nat. Genet.*, 1998, 18, 14-15.
 29. CARON P., CHAUVIN S., CHRISTIN-MAITRE S., BENNET A., LAHLOU N., COUNIS R., BOUCHARD P., KOTTLER M.L. Resistance of hypogonadotropic patients with mutated GnRH receptor genes to pulsatile GnRH administration. *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 1999, 84, 990-996.
 30. DATTANI M.T., MARTINEZ-BARBERA J.P., THOMAS P.Q., BRICKMAN J.M., GUPTA R., MARTENSSON I.L., TORESSON H., FOX M., WALES J.K.H., HINDMARSH P.C., KRAUSS S., BEDDINGTON R.S.P., ROBINSON I.C.A.F. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat. Genet.*, 1998, 19, 125-133.
 31. WEISS J., AXELROD L., WHITCOMB R.W., HARRIS P.E., CROWLEY W.F.Jr., JAMESON J.L. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the α subunit of luteinizing hormone. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 179-183.
 32. JAFFE T., OATES R.D. Genetic abnormalities and reproductive failure. *Urol. Clin. North Am.*, 1994, 21: 3, 389-408.
 33. LINDSTEDT G., NYSTROM E., MATTHEWS C., ERNEST I., JANSON P.O., CHATTERJEE K. Follitropin (FSH) deficiency in an infertile male due to FSHbeta gene mutation a syndrome of normal puberty and virilization but underdeveloped testicles with azoospermia, low FSH but high lutropin and normal serum testosterone concentrations. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 1998, 36, 663-665.
 34. MATTHEWS C.H., BORGATO S., BECK-PECCOZ P., ADAMS M., TONE Y., GAMBIN G., CASAGRANDE S., TEDESCHINI G., BENEDETTI A., CHATERJEE V.K.K. Primary amenorrhea and infertility due to a mutation in the β -subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat. Genet.*, 1993, 5, 83-86.
 35. WU E., JIANG H., SIMON M.I. Different 1-adrenergic receptor sequences required for activating G subunits of Gq class of G proteins. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 353-357.
 36. COGAN J.D., WU W., PHILLIPS J.A.I., ARNHOLD I.J.P., AGAPITO A., FOFANOVA O.V., OSORIO M.G.F., BIRCAN I., MORENO A., MENDONCA B.B. The PROP1 2-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 1998, 83, 3346-3349.
 37. SPARKES R.S., KLISAK I., MILLER W.L. Regional mapping of genes encoding human steroidogenic enzymes: P450scc to 15q23-q24, adrenodoxin to 11q22; adrenodoxin reductase to 17q24-q25; and P450c17 to 10q24-25. *DNA and Cell biology*, 1991, 10, 359-365.
 38. MOROHASHI K., SOGAWA K., OMURA T., FUJII-KURIYAMA Y. Gene structure of human cytochrome P-450 (SCC), cholesterol desmolase. *J. Biol. Chem. (Tokyo)*, 1987, 101, 879-887.
 39. WHITE P.C. Genetic Diseases of Steroid Metabolism. *Vitam. and Horm.*, 1994, 49, 131-195.
 40. MÜLLER J., TORSSON A., DAMKJAER NIELSEN M., PETERSEN K.E., CHRISTOFFERSEN J., SKAKKEBAEK N.E. Gonadal development and growth in 46,XX and 46,XY individuals with P450scc deficiency (congenital lipoid adrenal hyperplasia). *Horm Res*, 1991, 36 : 5-6, 203-208.
 41. DEGENHART H.J. Prader's syndrome (congenital lipoid adrenal hyperplasia). *Pediatric and Adolescent Endocrinology*, 1984, 13, 125-144.
 42. HAUFFA B.P., MILLER W.L., GRUMBACH M.M. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to deficient cholesterol side-chain cleavage activity (20, 22-desmolase) in a patient treated for 18 years. *Clin. Endocrinology*, 1985, 23, 481-493.
 43. FRASER R., BROWN J.J., MASON P.A., MORTON J.J., LEVER A.F., ROBERTSON J.I., LEE H.A., MILLER H. Severe hypertension with absent secondary sex characteristics due to partial deficiency of steroid 17 alpha-hydroxylase activity. *J. Hum. Hypertens.*, 1987, 1 : 1, 53-58.
 44. de LANGE W.E., DOORENBOS H. Incomplete virilization and sub clinical mineralo corticoid excess in a boy with partial 17,20-desmolase/17 alpha-hydroxylase deficiency. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1990, 122 : 2, 263-266.
 45. BERUDE D., LUU-THE V., LACHANCE Y., et al. Assignment of the human 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene (HSD3B) to the p13 band of chromosome 1. *Cytogenetics and Cell Genetics*, 1989, 52, 199-200.
 46. LACHANCE Y., LUU-THE V., VERREAULT H., et al. Structure of the human type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4 isomerase (3 beta-HSD) gene:

- adrenal and gonadal specificity. *DNA and cell Biology*, 1991, 10, 701-711.
47. SIGMAN M., HOWARDS S.S. Male infertility. In: *Campbell's Urology*. Edited by P.C. Walsh, A.B. Retick, T.A. Stamey, and E.D. Vaughan. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1998, 2, VII, 43, 1287-1320.
 48. NEW M.I., GERTNER J.M., SPEISER P.W., DEL BALZO. Growth and final height in classical and non-classical 21-hydroxylase deficiency. *J. Endocrinol. Invest.*, 1989, 12 : 8 Suppl., 91-95.
 49. WHITE P.C., WERHMEISTER J., NEW M.I., DUPONT B. Steroid 21-hydroxylase deficiency and the major histocompatibility complex. *Hum. Immunol.*, 1986, 15 : 4, 404-415.
 50. WHITE P.C., NEW M.I., DUPONT B. HLA-linked congenital adrenal hyperplasia results from a defective gene encoding a cytochrome P-450 specific for steroid 21-hydroxylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1984, 81, 7505-7509.
 51. ZACHMANN M., TASMARI D., PRADER A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. A study of 25 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 56 : 2, 222-229.
 52. CHUA S.C., SZABO P., VITEK et al. Cloning of cDNA encoding steroid 11 beta-hydroxylase (P450c11). *P.N.A.S* 1987, 84, 7193-7197.
 53. WU L., EINSTEIN M., GEISSLER W.M., CHAN H.K., ELLISTON K.O., ANDERSSON S. Expression cloning and characterization of human 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, a microsomal enzyme possessing 20 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity. *J. Biol. Chem.*, 1993, 268 : 17, 12964-12969.
 54. TREMBLAY Y., RINGLER G.E., MOREL Y. et al. Regulation of the gene for estrogenic 17-kestosteroid reductase lying on chromosome 17cen_q25. *J. Biol. Chem.*, 1989, 264, 20458-20462.
 55. IMPERATO Mc GINLEY J., AKGUN S., ERTEL N.H., SAYLI B., SHACKLETON. The coexistence of male pseudohermaphroditism with 17-ketosteroid reductase deficiency within a Turkish kindred. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1987, 27 : 1, 135-143.
 56. ROSLER A., LEIDERMAN E., COHEN T. High frequency of congenital adrenal hyperplasia (classic 11 beta-hydroxylase deficiency) among Jews from Morocco. *Am. J. Med. Genet.*, 1992, 42, 827-834.
 57. ANDERSSON S., BERMAN D.M., JENKINS E.P., RUSSELL D.W. Deletion of steroid 5-alpha-reductase 2 gene in male pseudohermaphroditism. (London), *Nature*, 1991, 354, 159-161.
 58. ZAJAC J.D., WARNE G.L. Disorders of sexual development. *Baillières Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 9 : 3, 555-579.
 59. WILSON J.D. Syndromes of Androgen Resistance. *Biol. Reprod.*, 1992, 46, 168-173.
 60. MASAHIRO A., RYOICHI T., ARIHIRO T., KYOSUKE I., SHIGEAKI K., KIMINOBU G., TOSHIHIKO Y., SHOICHIRO I., HAJIME N. Androgen-Insensitivity Syndrome as a possible coactivator disease. *NEJM*, 2000, 21, 856-862.
 61. YONG E.L., LIM J., QI W., ONG V., MIFSUD A. Molecular basis of androgen receptor diseases. *Ann. Med.*, 2000, 32, 15-22.
 62. KREMER H., KRAAJ R., TOLEDO S.P.A., POST M., FRIDMAN J.B., HAYASHIDA C.Y., VAN-REEN M., MILGROM E., ROPERS H.H., MARIMAN E., THEMEN A.P.M., BRUNNER H.G. Male pseudohermaphroditism due to a homozygous missense mutation of the luteinizing hormone receptor gene. *Nat. Genet.*, 1995, 9, 160-164.
 63. LAUE L., WU S.M., KUDO H., HSUEH A.J., CUTLER G.B., GRIFFIN J.E., WILSON J.D., BRAIN C., BERRY A.C., GRANT D.B., CHAN W.Y. A nonsense mutation of the human luteinizing hormone receptor gene in Leydig cell hypoplasia. *Hum. Mol. Genet.*, 1995, 4, 1429-1433.
 64. LATRONICO A.C., ANASTI J., ARNHOLD I.J.P., RAPA-PORT R., MENDONCA B.B., BLOISE W., CASTRO M., TSIGOS C., CHROUSOS G.P. Testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone receptor gene. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 344, 507-512.
 65. CONWAY G.S. Clinical manifestations of genetic defects affecting gonadotrophins and their receptors. *Clin. Endocrinol.*, 1996, 45:6, 657-663.
 66. De BRAECKELEER M., DAO T.N. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum. Reprod.*, 1991, 6, 245-250.
 67. YOSHIDA A., MIURA K., NAGAO K., HARA H., ISHII N., SHIRAI M. Sexual function and clinical features of patients with Klinefelter's syndrome with the chief complaint of male infertility. *Int. J. Androl.*, 1997, 20, 80-85.
 68. JACOBS P.A., HASSOLD T.J., WHITTINGTON E., et al. Klinefelter's syndrome: an analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann. Hum. Genet.*, 1988, 52, 93-109.
 69. CAPELL P.T., PAULSEN C.A., DERLETH D., SKOGLUND R., PLYMATE S. The effect of short-term testosterone administration on serum FSH, LH and testosterone levels: evidence for selective abnormality in LH control in patients with Klinefelter's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 37, 752-759.
 70. SMYTH C.M., BREMNER W.J. Klinefelter syndrome. *Arch. Intern. Med.*, 1998, 158:12, 1309-1314.
 71. CHANG H.J., CLARK R.D., BACHMAN H. The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism and analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *Am. J. Hum. Genet.*, 1990, 46, 156-167.
 72. SKAKKEBAEK N.E., ZEUTHEN E., NEILSON J., YDE H. Abnormal spermatogenesis in XYY males: A report on 4 cases ascertained through a population study. *Fertil. Steril.*, 1973, 24, 390-395.
 73. HOOK E.B. Behavioral implications of the human XYY genotype. *Science*, 1973, 179, 139-150.
 74. BERTA P.H. Chromosome Y et stérilité masculine. *Andrologie*, 1999, 9:3, 333-341.

75. PRYOR J.L., KENT-FIRST M., MUALLEM A., VAN BERGEN A., NOLTEN W.E., MEISNER L., ROBERTS K.P. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 534-539.
76. McELREAVEY K., KRAUSZ C., BISHOP C.E. The Human Y Chromosome and Male Infertility. *Results Probl. Cell. Differ.*, 2000, 28, 211-232.
77. ELLIOTT D.J., MILLAR M.R., OGHENE K., ROSS A., KIESEWETTER F., PRYOR J., McINTYRE M., HARGREAVE T.B., SAUNDERS P.T., VOGHT P.H., CHANDLEY A.C., COOKE H. Expression of RBM in the nuclei of human germ cells is dependent on a critical region of the Y chromosome long arm. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 3848-3853.
78. NAJMABADI H., HUANG V., YEN P., et al. Substantial prevalence of microdeletions of the Y-chromosome in infertile men with idiopathic azoospermia and oligozoospermia detected using a sequence-tagged site-based mapping strategy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81, 1347-1352.
79. REIJO R., LEE T.Y., SALO P. et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat. Genet.*, 1995, 10,383-393.
80. FORESTA C., FERLIN A., GAROLLA A., et al. Y-chromosome deletions in idiopathic severe testiculopathies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82, 1075-1080.
81. VAN DER VEN K., MONTAG M., PESCHKA B., et al. Combined cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening in males undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Mol. Hum. Reprod.*, 1997, 3, 699-704.
82. RUGGIU M., SPEED R., TAGGART M., McKAY S.J., KILANOWSKI F., SAUNDERS P., DORIN J., COOKE H.J. The mouse Dazla gene encodes a cytoplasmic protein essential for gametogenesis. *Nature*, 1997, 389, 73-77.
83. EBERHART C.G., MAINES J.Z., WASSERMAN S.A. Meiotic cell requirement for a fly homologue of human Deleted in Azoospermia. *Nature*, 1996, 381, 783-785.
84. SINCLAIR A.H., BERTA B., PALMER M.S., et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with a homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature*, 1990, 346, 240-244.
85. PAGE D.C., de LA CHAPELLE A., WEISSENBACH J. Chromosome Y specific DNA in related human XX males. *Nature*, 1985, 315, 224-226.
86. De LA CHAPELLE A. Nature and origin of males with XX sex chromosomes. *Am. J. Hum. Genet.*, 1972, 24, 71-105.
87. PEREZ-PALACIOS G., MEDINA M., ULLAO-AGUIRRE A., et al. Gonadotropin dynamics in XX males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 53, 254-257.
88. QUINTANA-MURCI L., KRAUSZ C., McELREAVEY K. Existe-il, dans la population générale masculine un risque plus fort de développer des délétions du chromosome Y qui entraînerait une infertilité ?. *Andrologie*, 2000, 10, 40-47.
89. WELSH M.J., TSUI L.C., BOAT T.F., BEAUDET A.L. Cystic fibrosis . In : SCRIVER C.L., BEAUDET A.L., SLY D., VALLE D., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed., New York. McGraw-Hill, 1995, 3799-3876.
90. PATRIZIO P., LEONARD D.G.B. Mutations of the Cystic Fibrosis Gene and Congenital Absence of the Vas Deferens. *Results Probl. Cell. Differ.*, 2000, 28, 175-186.
91. HOLSCLAW D.S., PERIMUTTER A.D., JOCKIN H., SHWACHMAN H. Genital anomalies in male patients with cystic fibrosis. *J. Urol.*, 1971, 106, 568-574.
92. OLSON J.R., WEAVER D.K. Congenital mesonephric defects in male infants with mucoviscidosis. *J. Clin. Path.*, 1969, 22, 725-730.
93. COLLINS F.S. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science*, 1992, 256, 774-779.
94. Cystic Fibrosis Mutation Database. <http://www.genet.sickkids.on.ca/eftr/>
95. CASALS T., BASSAS T., RUIZ-ROMERO J., et al. Extensive analysis of 40 infertile patients with congenital absence of the vas deferens: in 50% of cases only one CFTR allele could be detected. *Hum. Genet.*, 1995, 95, 205-211.
96. MERCIER B., VERLINGUE C., LISSENS W., et al. Is congenital bilateral absence of vas deferens a primary form of cystic fibrosis ? Analyses of the CFTR gene in 67 patients. *Am. J. Hum. Genet.*, 1995, 56, 272-277.
97. De BRAEKELEER M., FEREC C. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital absence of the vas deferens. *Mol. Hum. Reprod.*, 1996, 2, 669-677.
98. RAVE-HAREL N., KEREM E., NISSIM-RAFINIA M., et al. The molecular basis of partial penetrance of splicing mutations in cystic fibrosis. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 60, 87-94.
99. CHILLON M., CASALS T., MERCIER B., et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 1475-1480.
100. DORK T., DWORNIEZAK B., AULEHLA-SCHOLZ C., et al. Distinct spectrum of CFTR gene mutations in congenital absence of vas deferens. *Hum. Genet.*, 1997, 100, 365-377.
101. MICKLE J., MILUNSKY A., AMOS J.A., OATES R.D. Congenital unilateral absence of the vas deferens: a heterogeneous disorder with two distinct subpopulations based upon etiology and mutational status of the cystic fibrosis gene. *Hum. Reprod.*, 1995, 10, 1728-1735.
102. MESCHEDÉ D., DWORNICZAK B., NIESCHLAG E., HORST J. Genetic diseases of the seminal ducts. *Biomed & Pharmacother*, 1998, 52, 197-203.
103. HANDELSMAN D.J., CONWAY A.J., BOYLAN L.M., TURTLE J.R. Young's syndrome. Obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310, 319.
104. HIRSH A., WILLIAMS C., WILLIAMSON B. Young's

- syndrome and cystic fibrosis mutation Δ F508. *Lancet*, 1993.
105. LE LANNOU D., JEZEQUEL P., BLAYAU M. et al. Obstructive azoospermia with agenesis of vas deferens or with bronchiectasia (Young's syndrome): a genetic approach. *Hum. Reprod.*, 1995, 10, 338.
 106. NORA J.J., NORA A.H., SINHA A.K., SPRANGLER R.D., LUBS H.A. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). *Am. J. Dis. Child.*, 1974, 127, 48-55.
 107. ELSAWI M.E., PRYOR J.P., KLUFIO G., BARNES C., PATTON M.A. Genital tract function in men with Noonan syndrome. *J. Med. Genet.*, 1994, 31, 468-470.
 108. AFZELIUS B.A. The immotile-cilia syndrome: a microtubule-associated defect. *CRC Crit Rev Biochem*, 1985, 19, 63-87.
 109. KASTURY K., TAYLOR W.E., GUTIERREZ M. et al. Chromosomal mapping of two regions 7p15 and 11q13 near the deafness loci DFNA5 and DFNA11. *Genomics*, 1997, 44, 362-364.
 110. ROTT H.D. Kartagener's syndrome and the syndrome of immotile cilia. *Hum. Genet.*, 1979, 46, 249-261.
 111. AFZELIUS B.A. Genetical and ultrastructural aspects of the immotile-cilia syndrome. *Am. J. Genet.*, 1981, 33, 852-864.
 112. NARAYAN D., KIRSHNAN S.N., UPENDER M. et al. Unusual inheritance of primary ciliary dyskinesia (Kartagener's syndrome). *J. Med. Genet.*, 1994, 31, 493-496.
 113. VAN DORP D.B., WRIGHT A.F., CAROTHERS A.D., BLEEKER-WAGEMAKERS E.M. A family with RP3 type X-linked retinitis pigmentosa: an association with ciliary abnormalities. *Hum. Genet.*, 1992, 88, 331-334.
 114. BLOUIN J.L., MEEKS M., RADHAKRISHNA U., SAINSBURY A., GEHRING C., DURIAUX SAIL G., BARTOLINI L., DOMBI V., O'RAWA A., WALNE A., CHUNG E., AFZELIUS B.A., ARMENGOT M., JORISSEN M., SCHIDLOW D.V., VAN MALDERGEM L., WALT H., GARDINER R.M., PROBST D., GUERNE P.A., DELOZIER-BLANCHET C.D., ANTONARAKIS S.E. Primary ciliary dyskinesia: a genome-wide linkage analysis reveals extensive locus heterogeneity. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2000, 8, 109-118.
 115. ROSES A.D., APPLE S.H. Muscle membrane protein kinase in myotonic muscular dystrophy. *Nature*, 1974, 250, 245-247.
 116. BUXTON J., SHELBORNE P., DAVIS J. Detection of an unstable fragment on DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. *Nature*, 1992, 335, 547-548.
 117. RANUM L.P.W., RASMUSSEN P.F., BENZOW K.A., KOOB M.D., DAY J.W. *Nat. Genet.*, 1998, 19, 196-198.
 118. HARPER P.S. The myotonic disorders. In Emery, A.E.A and Rimoin, D.L. (eds). (Churchill Livingstone, Edimburg). *Principles and Practise of Medical Genetics*, 2nd edn., 1989.
 119. HORTAS M.L., CASTILLA J.A., GIL M.T., MOLINA J., GARRIDO M.L., MORELL M., REDONDO M. Decreased sperm function of patients with myotonic muscular dystrophy. *Hum. Reprod.*, 2000, 15, 445-448.
 120. KAO S.H., CHAO H.T., WEI Y.H. Mitochondrial deoxyribonucleic acid 4977-bp deletion is associated with diminished fertility and motility of human sperm. *Biol. Reprod.*, 1995, 52, 729-736.
 121. BOURGERON T. Mitochondrial Function and Male Infertility. *Results and Problems Cell Differentiation*, 28, 187-210.
 122. LIPSHULTZ., SCHLEGEL. Intracytoplasmic sperm injection. *AUA*, 1999, Post. Graduate cours
 123. HEWITSON L., DOMINKO T., TAKAHASHI D., MARTINOVITCH C., RAMALHO SANTOS J., SUTOVSKY P., FANTON J., JACOB D., MONTEITH D., NEURIGER M., BATTAGLIA D., SIMERLY C., SCHALTEN G. Unique checkpoint during the first cell cycle of fertilization after intracytoplasmic sperm injection in rhesus monkeys. *Nat. Med.*, 1999, 5 : 4, 431-433.
 124. WISANTO A., BONDUELLE M., CAMUS M., TOURNAY M., MAGNUS M., LIEBAERS I., VAN STEIRTEGHEM A., DEVROEY P. Obstetric outcome of 904 pregnancies after intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.*, 1996, 11 (supp 4), 121-129.
 125. HOSSEIN SADEGHI N., ROBERT D.O. The genetics of azoospermia: current knowledge, clinical implications and future directions. *Current Opinion in Urology*, 1997, 7, 367-372.
 126. HANDYSIDE A.H., DELHANTY J.D.A. Preimplantation genetic diagnosis: strategies and surprises. *TIG.*, 1997, 13, 270-275.
 127. STUHRMANN M., DÖRK T. CFTR gene mutations and male infertility. *Andrologia*, 2000, 32, 71-83.
 128. PETER N., SCHLEGEL M.D. Understanding the new genetics of male infertility. *AUA*, 1999, Post. Graduate cours
 129. RUCKER G.B., MIELNIK A., KING R. et al. Molecular characterization of genetic abnormalities in men with non-obstructive azoospermia. *J. Urol.*, 1998, 159, 886A.
 130. McLACHLAN R.I., MALLIDIS C., MA K., BHASIN S., de KRETZER D.M. Genetic disorders and spermatogenesis. *Reprod. Fertil. Dev.*, 1998, 10, 97-104.