

Dear author,

Please note that changes made in the online proofing system will be added to the article before publication but are not reflected in this PDF.

We also ask that this file not be used for submitting corrections.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

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

Genetic aspects of male infertility: From bench to clinic

Q1 M. Ben Rhouma^{a,b,c}, O. Okutman^{a,c}, J. Muller^c, M. Benkhalifa^d, H. Bahri^e, K. Ben Rhouma^b,
O. Tebourbi^b, S. Viville^{a,*c}

^a Institut de parasitologie et pathologie tropicale, EA 7292, fédération de médecine translationnelle, université de Strasbourg, 3, rue Koeberlé, 67000 Strasbourg, France

^b Laboratoire de physiologie intégrée, UR11533, faculté des sciences de Bizerte, université de Carthage, 7021 Jarzouna-Bizerte, Tunisie

^c Laboratoire de diagnostic génétique, UF3472-génétique de l'infertilité, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

^d Médecine de la reproduction et cytogénétique médicale, CHU et faculté de médecine, université de Picardie Jules-Verne, 80000, Amiens, France

^e Alyssa Fertility Group, Clinique Alyssa, rue du lac Léman 1053, Les Berges du Lac, Tunis, Tunisie

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Reçu le 26 avril 2018

Mots clés :

Infertilité masculine
Non syndromique
Panel de gènes
Séquençage haut débit
Génétique

Keywords:

Male infertility
Non-syndromic
Gene panel
Whole exome sequencing
Genetics

RÉSUMÉ

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

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

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

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

© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

ABSTRACT

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

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

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

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : stephane.viville@unistra.fr (S. Viville).

<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.11.004>

2468-7189/© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

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

© 2018 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

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

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

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

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

L'essor de la biologie moléculaire et de la génétique médicale a permis d'explorer de nouvelles pistes et la découverte de nouvelles étiologies de l'infertilité masculine d'ordre génétique. Depuis une dizaine d'années, nous observons l'émergence d'un nouveau domaine de recherche, la « génétique de l'infertilité ». En effet, les nouveaux outils de la génétique, permettant l'analyse du génome dans sa globalité, ont permis l'identification d'un nombre grandissant de gènes dont les mutations conduisent à des phénotypes d'infertilité. Les premiers succès dans le domaine ont aussi attiré un nombre important de nouveaux acteurs. De ce fait, il est aisé de prédire que la liste de gènes de « l'infertilité » va s'accroître de manière exponentielle au moins dans les dix prochaines années. Parallèlement, l'offre diagnostique va aller grandissant. Nous pouvons ainsi espérer que le taux d'infertilités idiopathiques va se réduire et qu'il sera possible de poser un diagnostic pour un nombre de plus en plus important de couples.

La mise en place de nouveaux outils diagnostiques va modifier la stratégie de prise en charge des couples et intégrer la génétique

dans la pratique quotidienne de l'assistance médicale à la procréation (AMP) [8]. En effet, un lien très étroit existe entre la pratique de l'AMP et celle de la génétique. L'une contribue à la naissance d'enfants et donc à la transmission du patrimoine génétique d'une génération à la suivante et l'autre s'assure que ce patrimoine n'est pas affecté d'anomalies délétères [9].

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

2. Le spermogramme et le spermocytogramme comme examen biologique de base de l'investigation de l'infertilité masculine

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

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

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

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

Par suite du diagnostic d'infertilité masculine, nous proposons le flux de travail présenté sur la Fig. 1. Les résultats du spermogramme peuvent conduire à la réalisation d'un caryotype et à la recherche de microdélétion du chromosome Y.

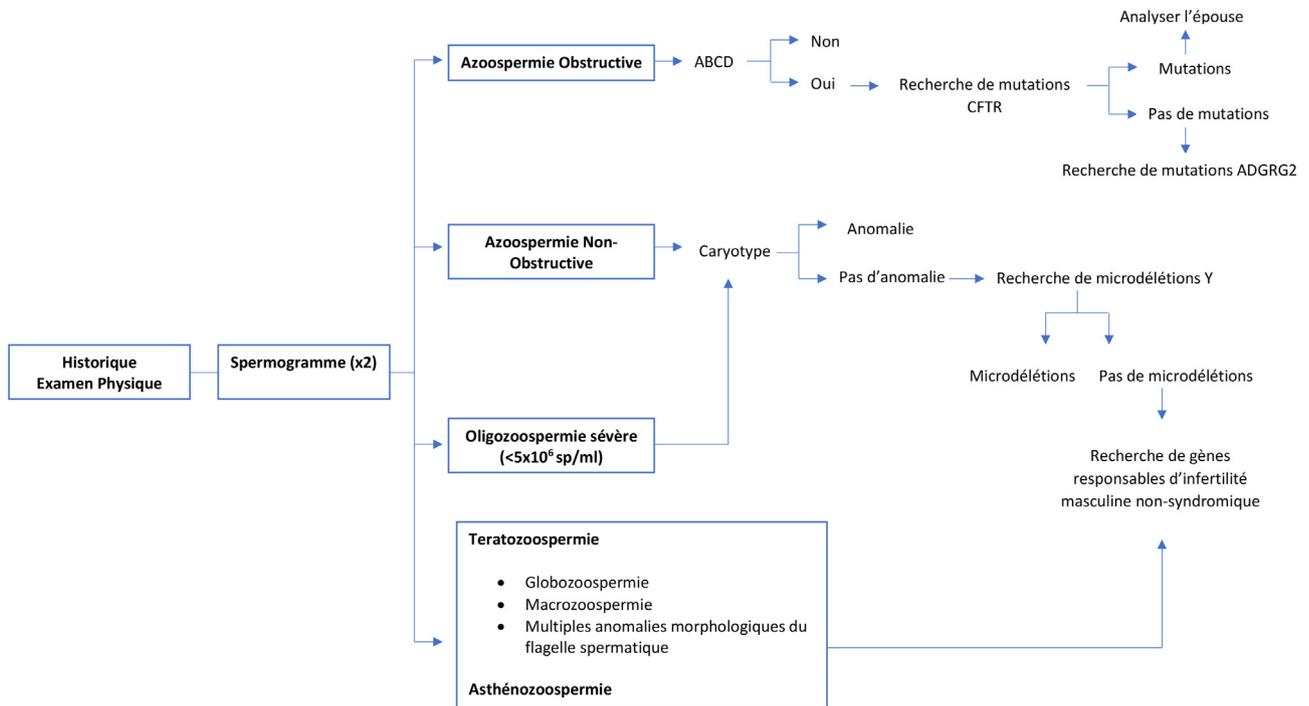


Fig. 1. Flux de travail pour les tests génétiques qui prend en compte les altérations des analyses spermatisques.

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

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

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

Les translocations robertsoniennes induisent une oligozoospermie modérée, mais variable. Des paramètres spermatisques normaux sont retrouvés chez 30 % des porteurs de translocations robertsoniennes. L'étude par la technique FISH (*fluorescence in situ*

hybridization) du contenu chromosomique des spermatozoïdes de ces patients, montre un taux d'aneuploïdie de l'ordre de 12 % [19]. Leur prévalence est de 0,8 % chez les hommes infertiles (1,6 % et 0,09 % respectivement chez les hommes oligospermiques et azoospermiques), ce qui est 9 fois plus élevé dans la population générale [20]. Inversement, les translocations réciproques sont plus fréquentes chez les patients azoospermiques que chez les oligospermiques [21]. Les inversions sont très rarement retrouvées chez des hommes infertiles. En termes de taux d'aneuploïdie, les translocations réciproques conduisent à des situations complexes. En effet, ce taux observé au niveau des spermatozoïdes des patients porteurs d'une translocation réciproque est extrêmement variable allant de 40 à 80 % [22,23]. Dans la mesure où ces translocations réciproques ne présentent que très peu de récurrences et que, de ce fait, chaque patient présente une translocation spécifique, il est, actuellement, impossible d'avoir des éléments prédictifs de ces taux d'aneuploïdies.

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

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

Des microdélétions du chromosome Y sont retrouvées chez près de 15 % des hommes atteints d'azoospermie non obstructive et 5 à

10 % des hommes atteints d'oligospermie sévère [25]. Les délétions Yq concernent dans 80 % des cas la région AZFc, dans 1 à 5 % des cas la région AZFb et dans 0,5 à 4 % des cas la région AZFa. En plus de ces délétions, il est possible d'observer des délétions complètes de la région AZF ou AZFbc [24] ; dans tous les cas, cela s'accompagne d'une azoospermie, pour laquelle il est inutile de proposer une biopsie testiculaire. La Fig. 2 résume les conséquences des différentes délétions du chromosome Y.

Les délétions complètes de la région AZFa conduisent à un syndrome de « cellules de Sertoli seules » (*Sertoli cell only syndrome* (SCOS)) et les délétions complètes de la région AZFb ou AZFbc induisent un arrêt complet de maturation des cellules germinales [24]. Il en résulte une azoospermie. À de très rares exceptions près, il a été retrouvé des spermatozoïdes lors d'une TESE chez des patients présentant une délétion complète d'AZFb ou AZFbc. Mais aucune grossesse biochimique ou clinique n'a été décrite chez des patients avec une microdélétion complète d'AZFb ou AZFbc [26-28].

En revanche, un patient présentant une délétion AZFc peut présenter un phénotype allant de l'oligozoospermie plus au moins sévère à l'azoospermie. Dans un tel cas, l'absence de spermatozoïde dans l'éjaculat n'est en rien prédictive du résultat de la biopsie testiculaire, elle est donc justifiée. En effet, chez 50 % des patients présentant une délétion AZFc, la biopsie testiculaire est positive. Un débat reste non résolu sur la possibilité de l'aggravation de ces oligospermies au cours du temps [29]. Il est donc important de proposer une cryopréservation spermatique aux patients présentant une microdélétion de AZFc.

La région AZFc est constituée de séquences répétées appelées amplicons et organisées en structures palindromiques présentant

des séquences quasi identiques, la rendant plus susceptible aux réarrangements génomiques tels que les délétions, les inversions ou les duplications [30].

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

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

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

3. Identification de gènes de « l'infertilité »

Avant d'exposer les différents patients qui peuvent bénéficier d'un diagnostic génétique, nous souhaitons, brièvement, exposer les méthodes qui permettent d'identifier des gènes de « l'infertilité ». En effet, dans la mesure où le clinicien joue un rôle important dans cette identification, il nous paraît important qu'il sache comment contribuer à cette recherche. Le clinicien est

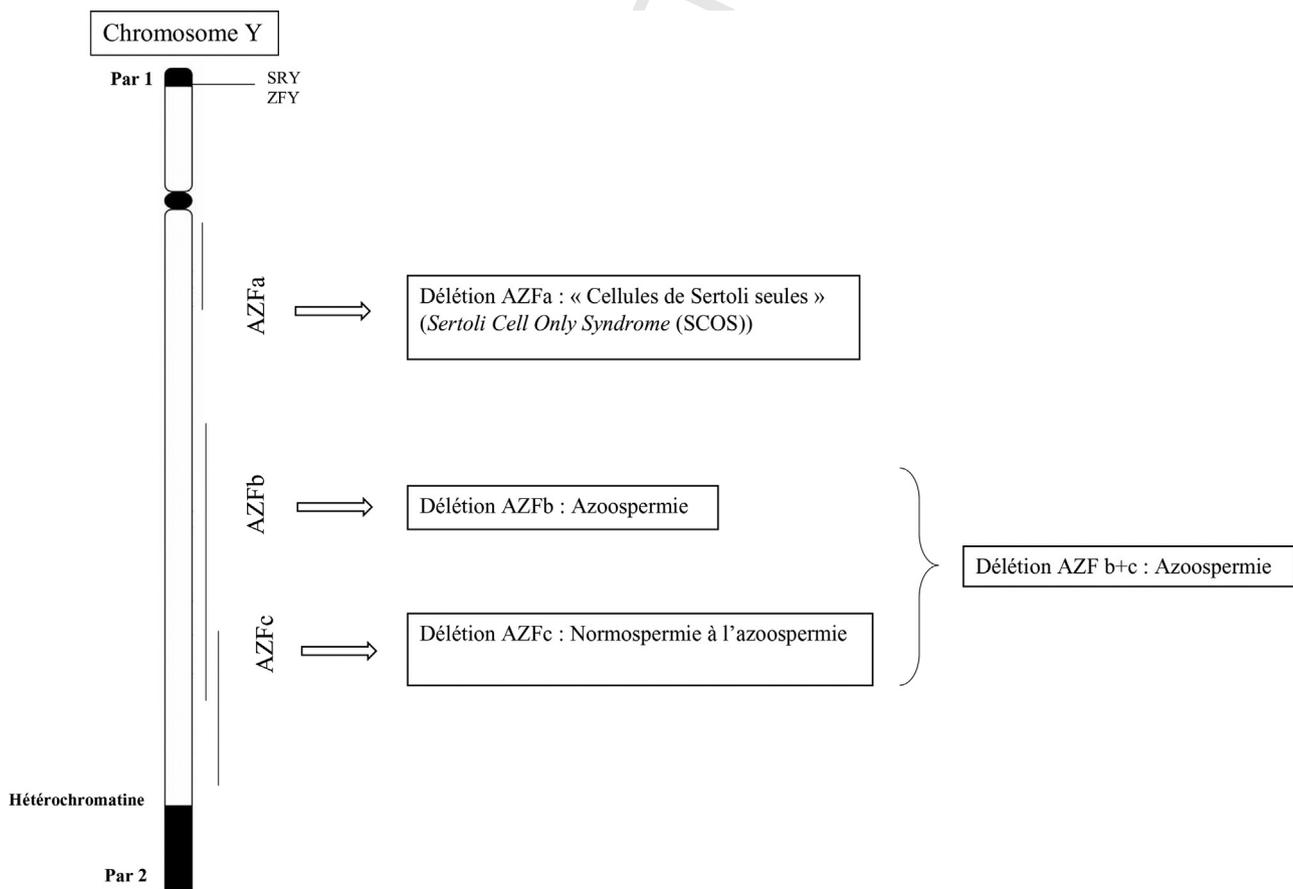


Fig. 2. Schéma du chromosome Y et effets des délétions d'AZF a, AZFb et AZFc.

l'acteur qui va recruter les patients qui, par leur analyse, vont permettre l'identification des gènes de l'infertilité.

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

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

4. Recrutement des patients pour l'identification de gènes de l'infertilité

Comme toute recherche en génétique humaine, celle-ci est basée sur l'étude de patients, ici des patients infertiles. Mais ceci ne suffit pas, afin d'espérer mener à bien de telles études la qualité du diagnostic est primordiale, d'où l'importance du clinicien et du biologiste dans ce recrutement.

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

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

Du fait des multiples causes possibles, génétiques ou non, et du niveau bas de discernement des diagnostics en infertilité, cette approche d'étude de cohortes de patients est très risquée. L'homogénéité des phénotypes pour les cas individuels reste une difficulté majeure. Pour ne citer qu'un exemple, il existe de multiples causes d'azoospermie et il est très difficile, voire impossible, de les classer. Actuellement, 17 gènes ont été identifiés

conduisant, lorsqu'ils sont mutés, à une oligozoospermie sévère et/ou une azoospermie non syndromique [33,40-52]. Une telle approche permet de mettre en évidence des modes de transmissions de tout ordre, récessif, dominant ou lié au chromosome X.

L'aspect héréditaire est généralement attesté par l'existence de cas familiaux de la pathologie. Une approche alternative, pour identifier les gènes impliqués dans l'infertilité, consiste à analyser de grandes familles avec une infertilité masculine bien documentée et avec un degré de consanguinité. Comme l'étiologie génétique du phénotype en question pour ces familles est identique, il y a une forte probabilité que la cause soit identique, l'analyse en est simplifiée. De ce fait, les généticiens ont une certaine appétence pour les familles consanguines. Ainsi, le clinicien ou le biologiste de la reproduction sont sollicités pour le recrutement de familles, consanguines ou non, avec un ou plusieurs cas dans la même famille. Là encore les limitations viennent de l'hypothèse que ces familles vont présenter des défauts dans le même gène et dans la qualité du diagnostic. Dans cette stratégie, le mode de transmission récessive est privilégié, mais le mode dominant ou lié au chromosome X ne peut pas être complètement exclu.

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

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

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

Une autre technique convaincante pour démontrer la causalité d'un variant est l'identification de mutations dans le gène identifié chez des patients présentant le même phénotype. Ceci confirmera, en plus d'établir une fréquence de mutation, la causalité. Il est donc intéressant de tester une cohorte de patients présentant le même défaut de spermatogenèse. L'ensemble des gènes identifiés jusqu'à

Tableau 1

Q6 Les gènes identifiés jusqu'à présent pour l'infertilité masculine non syndromique.

Phénotype	Gènes (OMIM#)	Références
<i>Térazoospermie</i>		
Globozoospermie	SPATA16 (609856) DPY19L2 (613893)	Dam et al., 2007 Koscinski et al., 2011
Macrocéphalie	AURKC (603495)	Dietrich et al., 2007
Malformations morphologiques multiples du flagelle spermatique (MMAF)	DNAH1 (603332) CFAP43 (617558) CFAP44 (617559) CFAP69 (617949)	Ben Khalifa et al., 2014 Tang et al., 2017 Tang et al., 2017 Dong et al., 2018
Spermatozoïde acéphalique	BRDT (602144) SUN5 (613942)	Li et al., 2017 Zhu et al., 2016
<i>Asthénozoospermie</i>		
	CATSPER1 (606389) GALNTL5 (615133) SLC26A8 (608480) SPAG17 (616554) SEPT12 (611562) PLCZ1 (608075)	Avenarius et al., 2009 Takasaki et al., 2014 Dirami et al., 2013 Xu et al., 2017 Kuo et al., 2012 Escoffier et al., 2016
Échec total de la fertilisation (ff) ICSI		
Pas de spermatogénèse		
Azoospermie et/ou oligozoospermie	DAX1 (300473) TEX11 (300311) TEX15 (605795) MEI1 (608797) MAGEB4 (300153) TAF4B (601689) ZMYND15 (614312) HSF2 (140581) KLHL10 (608778) MEIOB (617670) TEX14 (605792) DNAH6 (603336) HIWI (605571) SPINK2 (605753) SOHLH1 (610224)	Mou et al., 2015 Yatsenko et al., 2015 Okutman et al., 2015 Ben Khalifa et al., 2012 Okutman et al., 2017 Ayhan et al., 2014 Ayhan et al., 2014 Mou et al., 2013 Yatsenko et al., 2006 Gershoni et al., 2017 Gershoni et al., 2017 Gershoni et al., 2017 Gou et al., 2017 Kherraf et al., 2017 Choi et al., 2010
NOA	NPAS2 (603347) TDRD9 ^a NANOS1 (608226)	Ramasamy et al., 2015 Arafat et al., 2017 Kusz-Zamelczyk et al., 2013
NOA/OAT		

NOA : azoospermie non obstructive ; OAT : oligoasthénozoospermie.

^a Pas de numéro OMIM pour le gène TDRD9 pour le moment.

présent, pour lesquels assez de données ont été collectées pour les considérer comme responsables d'un phénotype d'infertilité masculine non syndromique, sont présentés dans le **Tableau 1**.

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

5. Cas clinique : M. Fernand, M. Raoul, M. Paul, M. Théo, M. Tomate et M. Pascal. (Référence au film de Georges Lautner, « Les Tontons Flingueurs » 1963)

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

6. Azoospermie obstructive

Le couple Fernand vient en consultation, le spermogramme réalisé en première intention montre une azoospermie obstructive. L'examen clinique du patient met en évidence une agénésie bilatérale des canaux déférents (ABCD). Une recherche de mutations du gène *CFTR* (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (OMIM #602421) est recommandée. En effet, l'ABCD est une des formes mineures de la mucoviscidose et dans 80 à 90 % des cas une ou deux mutations sont retrouvées [56,57]. Si des

mutations dans le gène *CFTR* sont retrouvées, cette même recherche de mutations du gène *CFTR* doit être proposée à la conjointe afin d'éliminer le risque de transmettre une mucoviscidose à l'enfant à venir. Si une mutation est retrouvée chez madame, un DPI peut être proposé. Récemment, le gène *ADGRG2* (*adhesion G protein-coupled receptor G2*) (OMIM# 300985) a été identifié comme pathogène pour l'ABCD [58]. Dans la mesure où ce gène vient d'être identifié, peu de données sont disponibles. En cas de résultat négatif pour le gène *CFTR*, une analyse du gène *ADGRG2* est également recommandée. Il semble que le phénotype des mutations de *ADGRG2* se limite à l'ABCD. Il est raisonnable de proposer une biopsie testiculaire à ces patients. Puisqu'il ne semble pas y avoir d'autre phénotype associé et que le gène est lié au chromosome X, il n'est pas nécessaire de réaliser une analyse génétique de la conjointe. En revanche, lors du conseil génétique, il faut informer les couples qu'une fille sur deux sera porteuse de la mutation qu'elle pourra transmettre à ses fils dans un cas sur deux. Notons que pour le moment, aucune femme homozygote pour une mutation de *ADGRG2* n'a été décrite. Il n'est donc pas possible d'exclure un phénotype chez ces patientes.

7. Azoospermie non obstructive

Le couple Raoul revient en consultation suite aux premières investigations. Monsieur souffre d'une azoospermie non obstructive sans anomalie du caryotype, ni microdélétion du chromosome Y. Dans ce cas, il peut lui être proposé une recherche de mutation

- 440 dans un panel de gènes récemment identifiés (voir [Tableau 1](#)). Ce
441 test présente plusieurs avantages : il permet :
- 443 • de poser un diagnostic précis et d'identifier la cause de
 - 444 l'infertilité ce que les couples apprécient toujours ;
 - 445 Q2 • d'envisager une prise en charge adaptée du patient, voire du
 - 446 couple et de certains membres de la famille.
- 447 Parmi 17 gènes identifiés ([Tableau 1](#)), pour l'azoospermie, il n'y
448 a pas de gènes prédominants, donc tous doivent être testés. Jusqu'à
449 présent, la recherche sur ces gènes n'a pas permis, en raison de la
450 rareté des patients avec des mutations, de déterminer si l'un
451 d'entre eux pourrait être utilisé comme biomarqueur pour prédire
452 la présence ou l'absence de spermatozoïdes lors d'une TESE,
453 comme pour les délétions AZFa ou AZFb. Néanmoins, il n'y a aucun
454 doute que cette information sera disponible dans le futur.
- ## 455 8. Oligozoospermie sévère
- 456 M. Paul souffre d'une oligozoospermie sévère (< 5 millions de
457 spermatozoïdes/mL d'éjaculat). L'analyse du caryotype et la
458 recherche de microdélétions du chromosome Y ne révèlent aucune
459 anomalie. Tout comme M. Raoul, il peut lui être proposé une
460 recherche de mutation dans un panel de gènes récemment
461 identifiés comme provoquant une oligozoospermie une fois
462 mutée ([Tableau 1](#)). De plus, la mutation de certains gènes peut
463 conduire à une oligozoospermie évolutive dans le temps, évoluant
464 vers une azoospermie. Dans une telle situation, il est important
465 de lui proposer une cryopréservation spermatique le plus tôt
466 possible.
- 467 De plus, il peut exister des sévérités variables interindividuelle
468 y compris au sein d'une même famille. Il est donc important
469 d'interroger le patient sur la composition de sa famille, afin
470 d'informer d'éventuels frères des risques encourus. Si le patient
471 accepte d'informer ses frères, il sera alors possible de proposer un
472 test génétique à ceux-ci et, pour ceux atteints, de leur offrir la
473 possibilité d'une cryopréservation spermatique.
- 474 À l'heure actuelle, ce phénomène d'aggravation du phénotype
475 n'est suspecté que pour le gène *TEX15*, mais d'autres ne peuvent
476 pas être exclus et des recherches supplémentaires sont nécessaires
477 pour déterminer si c'est le cas ou si seules certaines mutations
478 conduisent à une aggravation du phénotype.
- ## 479 9. Macrocéphalie
- 480 Le couple Théo revient en consultation, le spermocytogramme
481 montre une macrocéphalie supérieure à 70 % associée à des
482 flagelles multiples. Dans une telle situation, il est intéressant de
483 tester le gène *AURKC* qui est retrouvé muté dans 83,7 % des cas avec
484 deux mutations récurrentes [59], l'une, c.144delC (p.L49Wfs22),
485 retrouvée principalement dans les populations nord-africaines et
486 l'autre, c.744C > G5 (p.Y248), dans les populations européennes
487 [36,60]. Le fait de trouver une mutation amène à une démarche
488 malheureuse, mais pas inutile, d'arrêter de la prise en charge en
489 fécondation in vitro (FIV). En effet, il a été clairement démontré
490 pour la mutation c.144delC (p. L49Wfs22) que dans une telle
491 situation, tous les spermatozoïdes présentent des anomalies du
492 caryotype du fait de problème de disjonction chromosomique lors
493 de la méiose. La majorité des spermatozoïdes sont tétraploïdes. Il
494 semble que la méiose se poursuive sans cytotinèse [61]. Une telle
495 étude n'a pas été menée pour les autres mutations décrites, mais au
496 vu de l'aspect macrocéphale des spermatozoïdes, il est fort
497 probable que le même phénomène soit à l'origine de la macro-
498 céphalie. Il faut alors proposer des solutions alternatives qui
- peuvent aller du don de sperme à l'adoption ou à l'abandon du 499
projet parental. 500
- ## 501 10. Globozoospermie
- 502 Le couple de M. Tomate revient en consultation, le spermocy-
503 togramme montre une globozoospermie totale, c'est-à-dire que
504 plus de 95 % des spermatozoïdes n'ont pas d'acrosome. Plusieurs
505 gènes ont été décrits conduisant, lorsqu'ils sont mutés, à une
506 globozoospermie, parmi ceux-ci l'un prédomine puisqu'il a été
507 retrouvé muté dans près de 75 % des cas [38]. Il s'agit du gène
508 *DPY19L2*, qui a été identifié pour la première fois par l'étude d'une
509 famille consanguine jordanienne [39]. Les multiples études qui ont
510 suivi ont montré qu'il s'agit majoritairement d'une pathologie
511 génomique. En effet, dans plus de 50 % des cas, il est retrouvé une
512 délétion complète du gène *DPY19L2* du fait d'un évènement de
513 recombinaison génomique entre deux séquences LCR quasi
514 identiques situées de part et d'autre du gène. À côté de cette
515 mutation dominante, il peut être retrouvé des mutations
516 ponctuelles récurrentes comme *R290H* [37-39]. Parmi les autres
517 gènes identifiés dans la globozoospermie, seul *SPATA16* est un
518 candidat fermement identifié comme causal [62,63]. Là encore,
519 l'analyse génétique permet un diagnostic, d'informer le reste de la
520 famille et une prise en charge adaptée.
- 521 En effet, Kuentz et al. ont réalisé une étude incluant une cohorte
522 de patients souffrant de globozoospermie qui a permis la
523 proposition d'une nouvelle approche clinique afin d'améliorer
524 les résultats d'assistance médicale à la procréation avec ICSI. Ainsi,
525 nous avons montré qu'une ICSI associée à une activation ovocytaire
526 artificielle permet de restaurer des taux de fécondation identiques
527 à ceux obtenus lors de la pratique de l'ICSI et donc des taux de
528 grossesses tout à fait satisfaisants [64]. L'explication la plus
529 probable est que le défaut de formation de l'acrosome conduit à
530 l'absence du facteur activateur de la méiose ovocytaire, le facteur
531 phospholipase C zeta (PLCz), qui peut être suppléée par une
532 activation artificielle. L'utilisation des facteurs d'activations reste
533 néanmoins interdite en France.
- ## 534 11. Anomalies multiples des flagelles
- 535 Suite aux spermogrammes qui démontrent une tératozoosper-
536 mie avec des anomalies multiples des flagelles, le couple Pascal
537 revient en consultation. À ce jour, quatre gènes ont été identifiés
538 pour les problèmes flagellaires spermatiques : *DNAH1*, *SEPT12*,
539 *CFAP69*, *CFAP43* et *CFAP44* [65-69].
- 540 Chez les patients présentant une mutation dans *DNAH1*, une
541 ICSI peut être proposée, les taux de fécondation et de grossesses
542 sont similaires à ceux de l'ICSI tout venant [70]. L'intérêt d'une
543 recherche génétique de mutations dans *DNAH1*, en plus de ceux
544 mentionnés auparavant, est d'éventuellement mettre en évidence
545 une dyskinésie ciliaire pouvant entraîner d'autres signes, même si
546 les 20 patients identifiés ont déclaré ne souffrir d'aucun autre
547 signe. En effet, *DNAH1* est impliqué dans la formation de cils, or
548 l'importance des cils dans la mise en place de certains organes et ou
549 de leur fonctionnement a été clairement établie. Un nombre
550 grandissant de pathologies sont, maintenant, classées en ciliopa-
551 thies. Tout comme les asthénozoospermie, les anomalies multiples
552 des flagelles peuvent ainsi être considérées comme des ciliopa-
553 thies. Il reste à établir si les effets d'une mutation dans *DNAH1* se
554 limitent aux spermatozoïdes ou peuvent aussi concerner d'autres
555 organes où celui-ci est exprimé. Là encore, il n'est pas exclu que
556 différentes mutations aient différents effets avec des sévérités
557 variables, allant de l'atteinte exclusive des spermatozoïdes à celle
558 d'autres organes.

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

12. Discussion et perspectives

L'avènement des nouvelles technologies de biologie moléculaires permettant l'analyse du génome complet a révolutionné la génétique de l'infertilité. En effet, en à peine dix ans, un nombre croissant de gènes ont été identifiés comme responsables, lorsqu'ils sont mutés, d'infertilité masculine non syndromique (Tableau 1). L'indentification de ces gènes n'est que l'amorce d'une longue recherche qui permettra une meilleure compréhension de la gamétogenèse humaine. Cependant, ce domaine de recherche commence à avoir des retombées cliniques puisque se mettent en place des services de diagnostic génétique de l'infertilité proposant d'analyser des panels de gènes impliqués dans divers types d'infertilité masculine et féminine. Ainsi, l'offre de diagnostic génétique s'étoffe et il est maintenant possible en plus de l'analyse du caryotype et des microdélétions du bras long du chromosome Y, de proposer pour les infertilités non syndromiques, l'analyse d'un nombre grandissant de gènes. Ceci devient primordial dans la mesure où, en fonction du résultat de cette analyse, la conduite à tenir vis-à-vis du patient, du couple ou des membres de la famille peut en être modifiée. La technologie adoptée est le séquençage à haut débit d'un groupe de gènes, dit « panel de gènes ». L'offre proposée va, forcément, évoluer au fur et à mesure que de nouveaux gènes seront identifiés. Le choix des gènes peut varier d'un laboratoire à l'autre. En effet, les données disponibles pour établir la causalité de certains variant décrits dans la littérature peuvent être peu convaincantes. L'inclusion ou non de tels gènes tient de l'appréciation du généticien élaborant le panel.

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

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

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

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

Ceci est un appel à collaboration !

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

Dans cette optique, notre équipe recherche des collaborateurs capables de recruter des patients infertiles. Nous travaillons préférentiellement sur de grandes familles consanguines, mais également avec plusieurs petites familles de préférence consanguines ou des cohortes d'individus d'une même région géographique et présentant le même phénotype.

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

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

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts. Q3

Références

- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod* 2009;24(11): 2683-7.
- Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;26:13 [Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4424520/>].
- Schlosser J, Nakib I, Carré-Pigeon F, Staerman F. Infertilité masculine : définition et physiopathologie. *Ann Urol* 2007;41(3):127-33.
- Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:66.
- Chianese C, Gunning AC, Giachini C, Daguin F, Balercia G, Ars E, et al. X Chromosome-Linked CNVs in male infertility: discovery of overall duplication load and recurrent, patient-specific gains with potential clinical relevance. *PLoS One* 2014;9(6) [Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4051606/>, cited 2017 May 4].
- Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(2):271-85.
- Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976;34(2):119-24.
- Harper J, Geraedts J, Borry P, Cornel MC, Dondorp WJ, Gianaroli L, et al. Current issues in medically assisted reproduction and genetics in Europe: research, clinical practice, ethics, legal issues and policy. *Hum Reprod Oxf Engl* 2014;29(8):1603-9.
- Harper JC, Aittomäki K, Borry P, Cornel MC, de Wert G, Dondorp W, et al. Recent developments in genetics and medically assisted reproduction: from research to clinical applications. *Eur J Hum Genet* 2017.
- Organization WH. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Geneva: World Health Organization; 2010 [Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44261>, cited 2018 Apr 5].
- Mierla D, Jardan D, Stoian V. Chromosomal abnormality in men with Impaired spermatogenesis. *Int J Fertil Steril* 2014.
- Ravel C, Berthaut I, Bresson JL, Siffroi JP. Prevalence of chromosomal abnormalities in phenotypically normal and fertile adult males: large-scale survey of over 10 000 sperm donor karyotypes. *Hum Reprod* 2006;21(6):1484-9.
- Rives N, Joly G, Machy A, Siméon N, Leclerc P, Macé B. Assessment of sex chromosome aneuploidy in sperm nuclei from 47,XXY and 46,XY/47,XXY males: comparison with fertile and infertile males with normal karyotype. *Mol Hum Reprod* 2000;6(2):107-12.
- Walsh TJ, Pera RR, Turek PJ. The genetics of male infertility. *Semin Reprod Med* 2009;27(2):124-36.
- Plotton I, Brosse A, Cuzin B, Lejeune H. Klinefelter syndrome and TESE-ICSI. *Ann Endocrinol* 2014;75(2):118-25.
- Tachdjian G, Frydman N, Morichon-Delvallez N, Dû AL, Fanchin R, Vekemans M, et al. Reproductive genetic counselling in non-mosaic 47,XXY patients: implications for preimplantation or prenatal diagnosis: case report and review. *Hum Reprod* 2003;18(2):271-5.

- [17] Greco E, Scarselli F, Minasi MG, Casciani V, Zavaglia D, Dente D, et al. Birth of 16 healthy children after ICSI in cases of nonmosaic Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl* 2013;28(5):1155–60.
- [18] Ma S, Ho Yuen B, Penaherrera M, Koehn D, Ness L, Robinson W. ICSI and the transmission of X-autosomal translocation: a three-generation evaluation of X;20 translocation: case report. *Hum Reprod* 2003;18(7):1377–82.
- [19] Vozdova M, Oracova E, Kasikova K, Prinosilova P, Rybar R, Horinova V, et al. Balanced chromosomal translocations in men: relationships among semen parameters, chromatin integrity, sperm meiotic segregation and aneuploidy. *J Assist Reprod Genet* 2013;30(3):391–405.
- [20] P Lele, M Dey, D Patil, R Sharma. Genetics and male infertility. [Disponibile sur : http://www.wjpr.net/dashboard/abstract_id/2668, cited 2018 Apr 6]
- [21] Kara M, Sen A, Cetin ES, Kargun K. Chromosomal translocation t (10;19) (q11.2;q13.4) in an infertile male. *Eurasian J Med* 2014;46(3):220–3.
- [22] Benet J, Oliver-Bonet M, Cifuentes P, Templado C, Navarro J. Segregation of chromosomes in sperm of reciprocal translocation carriers: a review. *Cytogenet Genome Res* 2005;111(3–4):281–90.
- [23] Morel F, Douet-Guilbert N, Le Bris M-J, Herry A, Amice V, Amice J, et al. Meiotic segregation of translocations during male gametogenesis. *Int J Androl* 2004;27(4):200–12.
- [24] Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology* 2014;2(1):5–19.
- [25] Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarelli D, Palka G, Foresta C. Male infertility: role of genetic background. *Reprod Biomed Online* 2007;14(6):734–45.
- [26] Longepied G, Saut N, Akinin-Seifer I, Levy R, Frances A-M, Metzler-Guillemain C, et al. Complete deletion of the AZFb interval from the Y chromosome in an oligozoospermic man. *Hum Reprod Oxf Engl* 2010;25(10):2655–63.
- [27] Kleiman SE, Yogev L, Lehavi O, Hauser R, Botchan A, Paz G, et al. The likelihood of finding mature sperm cells in men with AZFb or AZFb-c deletions: six new cases and a review of the literature (1994–2010). *Fertil Steril* 2011;95(6). 2005–12, 2012.e1–4.
- [28] Soares AR, Costa P, Silva J, Sousa M, Barros A, Fernandes S. AZFb microdeletions and oligozoospermia – which mechanisms? *Fertil Steril* 2012;97(4):858–63.
- [29] Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: What is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000;15(7):1431–4.
- [30] Repping S, Skaletsky H, Lange J, Silber S, Van Der Veen F, Oates RD, et al. Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. *Am J Hum Genet* 2002;71(4):906–22.
- [31] Hucklenbroich K, Gromoll J, Heinrich M, Hohoff C, Nieschlag E, Simoni M. Partial deletions in the AZFc region of the Y chromosome occur in men with impaired as well as normal spermatogenesis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2005;20(1):191–7.
- [32] O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: a review. *Fertil Steril* 2010;93(1):1–12.
- [33] Yang F, Silber S, Leu NA, Oates RD, Marszalek JD, Skaletsky H, et al. *TEX11* is mutated in infertile men with azoospermia and regulates genome-wide recombination rates in mouse. *EMBO Mol Med* 2015;7(9):1198–210.
- [34] Yatsenko AN, Georgiadis AP, Röpke A, Berman AJ, Jaffe T, Olszewska M, et al. X-Linked *TEX11* mutations, meiotic arrest, and azoospermia in infertile men. *N Engl J Med* 2015;372(22):2097–107.
- [35] Majewski J, Schwartzentruber J, Lalonde E, Montpetit A, Jabado N. What can exome sequencing do for you? *J Med Genet* 2011;48(9):580–9.
- [36] Dieterich K, Soto Rifo R, Faure AK, Hennebicq S, Ben Amar B, Zahi M, et al. Homozygous mutation of *AURKC* yields large-headed polyploid spermatozoa and causes male infertility. *Nat Genet* 2007;39(5):661–5.
- [37] Elinati E, Kuentz P, Redin C, Jaber S, Vanden Meerschaut F, Makarian J, et al. Globozoospermia is mainly due to *DPY19L2* deletion via non-allelic homologous recombination involving two recombination hotspots. *Hum Mol Genet* 2012;21(16):3695–702.
- [38] Ghédir H, Ibala-Romdhane S, Okutman O, Viot G, Saad A, Viville S. Identification of a new *DPY19L2* mutation and a better definition of *DPY19L2* deletion breakpoints leading to globozoospermia. *Mol Hum Reprod* 2016;22(1):35–45.
- [39] Kosciński I, Elnati E, Fossard C, Redin C, Muller J, Velez de la Calle J, et al. *DPY19L2* deletion as a major cause of globozoospermia. *Am J Hum Genet* 2011;88(3):344–50.
- [40] Mou L, Xie N, Yang L, Liu Y, Diao R, Cai Z, et al. A novel mutation of *DAX-1* associated with secretory azoospermia. *PLoS One* 2015;10(7):e0133997.
- [41] Okutman O, Muller J, Baert Y, Serdarogullari M, Gultomruk M, Piton A, et al. Exome sequencing reveals a nonsense mutation in *TEX15* causing spermatogenic failure in a Turkish family. *Hum Mol Genet* 2015;24(19):5581–8.
- [42] Okutman O, Muller J, Skory Y, Garnier JM, Gaucherot A, Baert Y, et al. A no-stop mutation in *MAGEB4* is a possible cause of rare X-linked azoospermia and oligozoospermia in a consanguineous Turkish family. *J Assist Reprod Genet* 2017;11:1–12.
- [43] Ayhan Ö, Balkan M, Guven A, Hazan R, Atar M, Tok A, et al. Truncating mutations in *TAF4B* and *ZMYND15* causing recessive azoospermia. *J Med Genet* 2014;51(4):239–44.
- [44] Mou L, Wang Y, Li H, Huang Y, Jiang T, Huang W, et al. A dominant-negative mutation of *HSF2* associated with idiopathic azoospermia. *Hum Genet* 2012;14:132.
- [45] Yatsenko AN, Roy A, Chen R, Ma L, Murthy LJ, Yan W, et al. Non-invasive genetic diagnosis of male infertility using spermatozoal RNA: *KLHL10* mutations in oligozoospermic patients impair homodimerization. *Hum Mol Genet* 2006;15(23):3411–9.
- [46] Gershoni M, Hauser R, Yogev L, Lehavi O, Azem F, Yavetz H, et al. A familial study of azoospermic men identifies three novel causative mutations in three new human azoospermia genes. *Genet Med* 2017;19(9):998–1006.
- [47] Gou L-T, Kang J-Y, Dai P, Wang X, Li F, Zhao S, et al. Ubiquitination-deficient mutations in human *piwi* cause male infertility by impairing histone-to-protamine exchange during spermiogenesis. *Cell* 2017;169(6). 1090–1104.e13.
- [48] Kherraf Z-E, Christou-Kent M, Karaouzena T, Amiri-Yekta A, Martinez G, Vargas AS, et al. *SPINK2* deficiency causes infertility by inducing sperm defects in heterozygotes and azoospermia in homozygotes. *EMBO Mol Med* 2017;9(8):1132–49.
- [49] Choi Y, Jeon S, Choi M, Lee M, Park M, Lee DR, et al. Mutations in *SOHLH1* gene associate with nonobstructive azoospermia. *Hum Mutat* 2010;31(7):788–93.
- [50] Ramasamy R, Bakircioğlu ME, Cengiz C, Karaca E, Scovell J, Jhangiani SN, et al. Whole-exome sequencing identifies novel homozygous mutation in *NPAS2* in family with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2015;104(2):286–91.
- [51] Arafat M, Har-Vardi I, Harlev A, Levitas E, Zeadna A, Abofoul-Azab M, et al. Mutation in *TDRD9* causes non-obstructive azoospermia in infertile men. *J Med Genet* 2017;54(9):633–9.
- [52] Kusz-Zamelczyk K, Sajek M, Spik A, Glazar R, Jędrzejczak P, Latos-Bieleńska A, et al. Mutations of *NANOS1*, a human homologue of the *Drosophila* morphogen, are associated with a lack of germ cells in testes or severe oligo-asthenoteratozoospermia. *J Med Genet* 2013;50(3):187–93.
- [53] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405–24.
- [54] gnomAD browser. [Disponibile sur : <http://gnomad.broadinstitute.org/>, cited 2018 Apr 10]
- [55] Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. *BMC Med Genomics* 2015;8(1) [Disponibile sur : <https://cwru.pure.elsevier.com/en/publications/defining-mutation-and-polymorphism-in-the-era-of-personal-genomic-5>, cited 2018 Apr 26].
- [56] Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations – correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002;19(6):575–606.
- [57] Yu J, Chen Z, Ni Y, Li Z. CFTR mutations in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD): a systemic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2012;27(1):25–35.
- [58] Patat O, Pagin A, Siegfried A, Mitchell V, Chassaing N, Faguer S, et al. Truncating Mutations in the Adhesion G Protein-Coupled Receptor G2 Gene *ADGRG2* Cause an X-Linked Congenital Bilateral Absence of Vas Deferens. *Am J Hum Genet* 2016;99(2):437–42.
- [59] Ray PF, Toure A, Metzler-Guillemain C, Mitchell MJ, Arnould C, Coutton C. Genetic abnormalities leading to qualitative defects of sperm morphology or function. *Clin Genet* 2017;91(2):217–32.
- [60] Ben Khelifa M, Coutton C, Blum MGB, Abada F, Harbuz R, Zouari R, et al. Identification of a new recurrent aurora kinase C mutation in both European and African men with macrozoospermia. *Hum Reprod Oxf Engl* 2012;27(11):3377–46.
- [61] Yan X, Cao L, Li Q, Wu Y, Zhang H, Saiyin H, et al. Aurora C is directly associated with Survivin and required for cytokinesis. *Genes Cells Devoted Mol Cell Mech* 2005;10(6):617–26.
- [62] Dam AHDM, Kosciński I, Kremer JAM, Moutou C, Jaeger A-S, Oudakker AR, et al. Homozygous mutation in *SPATA16* is associated with male infertility in human globozoospermia. *Am J Hum Genet* 2007;81(4):813–20.
- [63] Elnati E, Fossard C, Okutman O, Ghédir H, Ibala-Romdhane S, Ray PF, et al. A new mutation identified in *SPATA16* in two globozoospermic patients. *J Assist Reprod Genet* 2016;33(6):815–20.
- [64] Kuentz P, Vanden Meerschaut F, Elinati E, Nasr-Esfahani MH, Gurgan T, Iqbal N, et al. Assisted oocyte activation overcomes fertilization failure in globozoospermic patients regardless of the *DPY19L2* status. *Hum Reprod Oxf Engl* 2013;28(4):1054–61.
- [65] Ben Khelifa M, Coutton C, Zouari R, Karaouzena T, Rendu J, Bidart M, et al. Mutations in *DNAH11*, which encodes an inner arm heavy chain dynein, lead to male infertility from multiple morphological abnormalities of the sperm flagella. *Am J Hum Genet* 2014;94(1):95–104.
- [66] Kuo P-L, Chiang H-S, Wang Y-Y, Kuo Y-C, Chen M-F, Yu I-S, et al. SEPT12-microtubule complexes are required for sperm head and tail formation. *Int J Mol Sci* 2013;14(11):22102–16.
- [67] Tang S, Wang X, Li W, Yang X, Li Z, Liu W, et al. Biallelic mutations in *CFAP43* and *CFAP44* Cause male infertility with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella. *Am J Hum Genet* 2017;100(6):854–64.
- [68] Coutton C, Vargas AS, Amiri-Yekta A, Kherraf Z-E, Ben Mustapha SF, Le Tanno P, et al. Mutations in *CFAP43* and *CFAP44* cause male infertility and flagellum defects in Trypanosoma and human. *Nat Commun* 2018;9(1):686.
- [69] Dong FN, Amiri-Yekta A, Martinez G, Saut A, Tek J, Stouvenel L, et al. Absence of *CFAP69* causes male infertility due to multiple morphological abnormalities of the flagella in human and mouse. *Am J Hum Genet* 2018;102(4):636–48.
- [70] Wambergue C, Zouari R, Fourati Ben Mustapha S, Martinez G, Devillard F, Hennebicq S, et al. Patients with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella due to *DNAH1* mutations have a good prognosis following intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 2016;31(6):1164–72.