

Apport de l'exploration cytogénétique et ultrastructurale dans le pronostic de fertilité des sujets globozoospermiques

Contributions of cytogenetic and ultrastructural exploration in fertility prognosis for subjects with globozoospermia

A. Zhioua · G. Merdassi · R. Bhouiri · F. Ferfoury · A. Ben Ammar · A. Amouri · F. Vialard · F. Zhioua

Reçu le 21 mai 2011 ; accepté le 24 août 2011
© SALF et Springer-Verlag France 2011

Résumé La globozoospermie est une forme sévère de tératozoospermie caractérisée par des spermatozoïdes à tête ronde avec absence ou présence d'un acrosome rudimentaire. L'objectif de cette étude est d'analyser les spermatozoïdes de six patients présentant un syndrome de globozoospermie et de rendre compte de l'inefficacité de plusieurs tentatives de fécondation in vitro avec ICSI. L'exploration de ces sujets a été réalisée par l'étude du taux d'aneuploïdies spermatiques par hybridation in situ fluorescente (sperm-FISH) pour les chromosomes X, Y et 18, du taux de fragmentation d'ADN par la technique TUNEL ainsi que par l'étude ultrastructurale détaillée de la morphologie spermatique en utilisant la microscopie électronique à transmission (MET). Onze tentatives d'ICSI ont été réalisées chez ces patients, avec un taux de fécondation faible (9,37 %), et aucune grossesse n'a été obtenue. Cette étude a permis de confirmer la variabilité des phénotypes spermatiques observés dans ce syndrome et de faible taux de fécondation après FIV-ICSI, et ce, quel que soit le phénotype. *Pour citer cette revue : Andrologie 21 (2011).*

Mots clés Spermatozoïde · Globozoospermie · ADN · Aneuploïdie · ICSI

Abstract Globozoospermia is a severe form of teratozoospermia characterized by round-headed sperms with absence or presence of a rudimentary acrosome. The objective of this study is to analyze sperm from six patients with globozoospermia syndrome and report the results of 11 intracytoplasmic sperm injection (ICSI) attempts. The investigation of these issues was carried out by studying the sperm aneuploidy rate by fluorescent in situ hybridization (sperm-FISH) for chromosomes X, Y and 18. The rate of DNA fragmentation was studied by using the terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labelling (TUNEL) technique and a detailed ultrastructural morphology study of the sperm using transmission electron microscopy. Eleven ICSI attempts were performed in patients with low fertilization rate, (9.37%) and pregnancy did not occur. This study confirmed the variability of sperm phenotypes observed in this syndrome and the low fertilization rates after IVF-ICSI regardless of the phenotype. *To cite this journal: Andrologie 21 (2011).*

A. Zhioua · G. Merdassi (✉) · R. Bhouiri · F. Zhioua
Service de gynécologie obstétrique,
laboratoire de biologie de la reproduction,
centre de procréation médicalement assistée,
hôpital Aziza-Othmana, place de la Kasbah, 1008 Tunis, Tunisie
e-mail : merdassighaya@yahoo.fr

A. Ben Ammar
Laboratoire commun de microscopie électronique,
faculté de médecine de Tunis, Tunisie

A. Amouri
Laboratoire de cytogénétique, institut Pasteur de Tunis, Tunisie

F. Ferfoury · F. Vialard
Laboratoire d'histologie, embryologie,
biologie de la reproduction, cytogénétique et génétique médicale,
CHI de Poissy-Saint-Germain, F-78303 Poissy cedex, France
EA2493, UVSQ, F-78000 Versailles, France

Keywords Spermatozoa · Globozoospermia · DNA · Aneuploidy · ICSI

Introduction

La globozoospermie est une anomalie rare touchant 0,1 % des hommes infertiles, caractérisée par la présence de spermatozoïdes à têtes rondes avec un acrosome absent ou rudimentaire, souvent associée à une désorganisation de la pièce intermédiaire et du flagelle [1–3]. Au total, les aspects morphologiques, fonctionnels et étiologiques ont permis de montrer que ce phénotype ne se limitait pas à une anomalie spécifique, mais qu'il existait plusieurs phénotypes de

spermatozoïdes globocéphales [3]. Sur le plan fonctionnel, ces spermatozoïdes à têtes rondes ne parviennent pas à traverser la zone pellucide et à fusionner avec la membrane plasmique de l'ovocyte.

Schirren et al. [1] furent les premiers à décrire cette anomalie avec précision. Depuis, une centaine de cas ont été rapportés dans la littérature. Schématiquement, on décrit deux types de syndromes de globozoospermie :

- la globozoospermie totale, avec 100 % de spermatozoïdes globocéphales ;
- la globozoospermie partielle, avec 20 à 60 % de spermatozoïdes globocéphales [4].

Les bases génétiques restent actuellement peu connues, mais l'hypothèse génétique a été confortée par l'observation de cas familiaux associant deux ou plusieurs membres d'une même famille atteints de globozoospermie [5–9]. Plusieurs modes de transmission ont été proposés : autosomal dominant, autosomal récessif, avec une étiologie mono- et/ou polygénique [7,10,11].

Des gènes ont été identifiés comme impliqués dans la survenue de la globocéphalie spermatique comme le gène *SPATA16* après observation d'une mutation délétère dans une famille syrienne où plusieurs frères étaient atteints de globozoospermie [8]. Plus récemment, une délétion homozygote sur le chromosome 12, emportant uniquement le gène *DPY19L2*, a été identifiée [12].

Avant l'avènement de l'ICSI, les chances de grossesses, des couples dont le conjoint était atteint de ce syndrome, étaient nulles, et aucune alternative thérapeutique n'était possible. Avec l'ICSI, il y a eu l'espoir de pouvoir contourner ce défaut de la fonction acrosomique, mais les taux de fécondation restent faibles dans le cadre des globozoospermies, voire parfois nuls, chez certains patients en raison de l'absence probable d'activation ovocytaire.

L'objectif de notre étude est de rapporter les résultats d'analyse chromosomique et ultrastructurale de six patients

présentant une globozoospermie et ayant été pris en charge dans l'unité de PMA de l'hôpital Aziza-Othmana de Tunis.

L'analyse du taux d'aneuploïdie, de la fragmentation de l'ADN et de l'ultrastructure des spermatozoïdes permettra de définir une réponse pronostique en termes de taux de fécondation et de segmentation embryonnaire pour ces patients.

Matériel et méthodes

Recueil des données

Les patients ont été inclus dans l'étude suite à la découverte de la globozoospermie, totale ou partielle, lors d'un spermogramme de première intention. Le recueil des données a été réalisé lors d'une consultation avec les deux partenaires. Durant l'entretien, en plus de la recherche d'une étiologie, nous avons également vérifié l'absence de facteur féminin d'infertilité associé. Un arbre généalogique a été réalisé à la recherche de consanguinité au sein de la famille.

À la fin de cet entretien, un consentement écrit et éclairé a été signé par chacun des patients afin de réaliser une étude chromosomique et ultrastructurale des spermatozoïdes, et pour la réalisation du caryotype.

Caractéristiques cliniques des patients

L'âge moyen des patients inclus dans l'étude est de $38,2 \pm 3,7$ ans avec une durée d'infertilité moyenne de $7,5 \pm 5,8$ ans. L'ensemble des données sont reportées dans le Tableau 1 pour chaque patient.

Échantillons biologiques

Sperme

Les échantillons de spermatozoïdes ont été recueillis au laboratoire, après trois à cinq jours d'abstinence. L'étude des

Tableau 1 Caractéristiques cliniques des patients étudiés

Patients	Âge (ans)	Type d'infertilité	Durée d'infertilité (ans)	ATCD familiaux d'infertilité	Varicocèle
Patient 1	38	Primaire	5	Aucun	Non
Patient 2	44	Primaire	17	Aucun	Non
Patient 3	36	Secondaire (1 enfant de la 1 ^{re} union)	11	Un frère infertile	Non
Patient 4	33	Primaire	2	Aucun	Oui (gauche grade II)
Patient 5	38	Primaire	8	Aucun	Non
Patient 6	40	Primaire	2	Aucun	Non

ATCD : antécédents.

Patients	Volume (ml)	Numération (10 ⁶ /ml)	Mobilité fléchante (%)	Vitalité (%)	Pourcentage des spermatozoïdes à tête ronde
Patient 1	2,5	33	40	65	75
Patient 2	2,8	7,1	7	60	100
Patient 3	2,2	34,4	55	90	70
Patient 4	2	78	5	47	100
Patient 5	3,5	36	20	65	100
Patient 6	2	72	35	35	100

caractéristiques spermatiques a été réalisée selon les critères de l'OMS [13]. L'ensemble des caractéristiques spermatiques sont détaillées dans le Tableau 2.

Sang

Un prélèvement sanguin était effectué pour chaque patient afin de réaliser le caryotype.

Test de fragmentation de l'ADN

Il a été réalisé avec la méthode TUNEL, dont le principe est basé sur l'incorporation de nucléotides biotinylés aux extrémités des cassures de l'ADN par action de la terminal déoxynucléotide transférase (TdT). Nous avons utilisé le kit commercialisé par le laboratoire Roche : In Situ Cell Death Detection Kit (Roche, Biochemicals, Mannheim, Allemagne). La méthode TUNEL modifiée inclut une enzyme peroxydase qui génère un signal intense par catalyse à partir de substrats chromogéniques.

Après étalement du sperme, les lames sont ensuite plongées, pendant 15 minutes, dans une solution de 0,1 % SDS, 0,1 % citrate, puis rincées dans un tampon *phosphate buffered saline* (PBS) et séchées à température ambiante.

Les lames sont ensuite incubées avec la solution enzymatique, préparée extemporanément, pendant deux heures dans une chambre humide à 37 °C et à l'obscurité. Puis, la lame est rincée dans du PBS, puis contre-colorée avec du 4',6-diamino-2-phényl indole (DAPI). Un minimum de 500 spermatozoïdes par patient a été analysé en utilisant un microscope équipé d'une lampe fluorescente. Seuls les spermatozoïdes colorés par le DAPI ont été pris en compte. Le DAPI étant un intercalant de l'ADN, l'absence de marquage est due à un ADN totalement dégradé. Les spermatozoïdes avec une fluorescence verte sont considérés comme ayant un ADN fragmenté. Un taux de fragmentation supérieur à 13 % est considéré comme anormal, d'après les normes du laboratoire.

FISH

La préparation des lames a été identique à celle réalisée pour l'étude de la fragmentation d'ADN, et elle a été réalisée en collaboration avec l'équipe du CHI de Poissy-Saint-Germain-en-Laye. Après l'étalement, les lames ont été « vieilles » 30 minutes dans une solution de 2 SSC à 37 °C, puis refixées dans du méthanol pendant cinq minutes. Le noyau des spermatozoïdes a ensuite été décondensé dans une solution 3 N de soude pendant une minute et la lame rincée successivement pendant cinq minutes dans du PBS puis du 2 SSC. La lame a ensuite été déshydratée 1 minute 30 secondes dans des bains successifs d'alcool à 70, 85 et 100 %. L'hybridation a été réalisée dans un Hybrite (Vysis®) après dépôt de 3 µl de solution contenant les sondes centromériques des chromosomes 18 (aqua), X (vert) et Y (rouge). Les lames ont été codénaturées avec les sondes quatre minutes à 73 °C, et l'hybridation en elle-même a été effectuée à 37 °C durant la nuit. Les lames ont alors été rincées 1 minute 45 secondes dans une solution 0,4 SSC, 0,1 % Igepal® à 73 °C, puis 15 secondes dans une solution 2 SSC, 0,3 % Igepal® à température ambiante, puis contre-colorées avec 14 µl de DAPI. La lecture des lames de FISH a été effectuée avec le même appareil que celui utilisé pour l'étude de la fragmentation de l'ADN. Mille spermatozoïdes ont été analysés par patient, et l'interprétation a été faite en considérant qu'un spot correspond à un chromosome. Si deux spots sont séparés d'une distance inférieure à la taille d'un spot, alors il a été considéré la présence d'un seul chromosome. Un taux d'aneuploïdie spermatique supérieur à 1 % est considéré comme anormal, d'après les normes du laboratoire.

Microscopie électronique à transmission (MET)

L'échantillon de sperme est fixé dans du glutaraldéhyde à 2,5 % avec un tampon cacodylate pH 7,4 pendant quatre heures. Puis, une postfixation à 2 % pendant deux heures et une inclusion dans une résine époxy (l'Epon) sont réalisées. Après polymérisation, les blocs sont sectionnés grâce à un ultramicrotome (Reichert Ultracut E), et les coupes

semi-fines de 1 µm d'épaisseur sont colorées au bleu de toluidine et analysées en microscopie optique. Les coupes ultrafines de 60 nm d'épaisseur ont été contrastées à l'acétate d'uranyl et au citrate de plomb puis examinées et photographiées au MET (Jeol JEM1010).

Protocole de stimulation ovarienne

Toutes les patientes ont été stimulées par de la FSH recombinante (Gonal F®, Merck Serono, Tunisie). La dose de départ était de 150–225 UI/j, ultérieurement adaptée en fonction des résultats du monitoring échographique et biologique. Le déclenchement a été réalisé par de l'hCG (5 000 ou 10 000 UI) lorsqu'au minimum trois follicules ont atteint un diamètre supérieur ou égal à 17 mm avec un taux d'estradiol supérieur ou égal à 200 pg/ml par follicule mature. La ponction ovocytaire a été réalisée par voie vaginale échoguidée 24 à 36 heures après le déclenchement de l'ovulation. Dans le cas de fécondation, le transfert embryonnaire a été réalisé à j2 à l'aide d'un cathéter de transfert (cathéter de Frydman LG 4.5, CCD, France). Un soutien de la phase lutéale par un traitement progestatif a été administré à toutes les patientes : Utrogestan 200® (deux comprimés par jour en deux prises) et Progestérone retard® (une ampoule en intramusculaire tous les trois jours).

Test statistique

Le test de Chi² a été réalisé à l'aide du logiciel SPSS, et une différence a été considérée comme significative pour un *p* inférieur à 5 %.

Résultats

Analyse de la fragmentation de l'ADN

Nous avons analysé, par la technique TUNEL, aux alentours de 1 000 spermatozoïdes par patient (926,6 ± 113,4). Le taux

Tableau 3 Résultats de l'analyse de la fragmentation d'ADN des patients étudiés

Patients	Nombre de spermatozoïdes analysés	Taux de fragmentation d'ADN (%)
Patient 1	700	18
Patient 2	1 000	29
Patient 3	950	19
Patient 4	1 000	10
Patient 5	960	2
Patient 6	950	15
Moyenne ± écart-type	926,6 ± 113,4	15,5 ± 9,09

moyen de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes globocéphales a été de 15,5 ± 9,09 %, soit une valeur augmentée par rapport à la norme du laboratoire inférieure à 13 %. Les résultats sont détaillés dans le Tableau 3.

Étude des taux d'aneuploïdie par spermFISH

Nous avons analysé, par la technique de FISH, aux alentours de 1 000 spermatozoïdes par patient (923 ± 133). Le taux global d'aneuploïdies pour les chromosomes X, Y et 18 était de 0,86 ± 0,06 %, soit un taux moyen normal par rapport à la norme du laboratoire. Les différents types d'aneuploïdies et leurs fréquences respectives sont détaillés dans le Tableau 4.

Étude des caryotypes

Pour tous les patients, l'étude cytogénétique par analyse en bandes RHG a montré un caryotype masculin normal 46, XY sur les 20 métaphases analysées.

Tableau 4 Résultats de l'analyse chromosomique par FISH des spermatozoïdes

Patients	Nombre de spermatozoïdes analysés	Taux global d'aneuploïdies (%)	Pourcentage des spermatozoïdes aneuploïdes					
			XY18	18	Disomie	Nullo-somie	Anomalie du 18	Anomalie du XY
Patient 1	658	1,06	0,46	0,3	0,15	–	–	0,15
Patient 2	1 019	1,18	0,4	0,58	0,10	–	–	0,10
Patient 3	948	1,90	0,45	0,65	–	0,20	0,20	0,40
Patient 4	1 000	0,9	–	–	–	0,02	–	–
Patient 5	963	0,8	0,51	–	–	–	–	0,20
Patient 6	950	0,9	0,40	–	–	0,20	–	0,10
Moyenne ± écart-type	923 ± 132,9	0,86 ± 0,06	0,37 ± 0,18					

Étude en MET

La MET montre chez ces patients une hétérogénéité dans l'aspect morphologique des spermatozoïdes atteints qu'il s'agisse d'une globozoospermie partielle ou totale.

Anomalies non spécifiques

Les anomalies de la pièce intermédiaire et de la pièce principale sont identiques chez les six patients. En effet, la pièce intermédiaire est souvent désorganisée avec des amas de mitochondries, avec parfois absence d'un véritable axonème (Fig. 1A). On note également la présence de multiples résidus cytoplasmiques (Fig. 1A) et parfois de grosses vacuoles nucléaires (Fig. 1B). Un aspect dupliqué de l'axonème (Fig. 1C) ou enroulé en plusieurs tours de spires autour du noyau (Fig. 1D, E) a également été noté.

Anomalies spécifiques

Les quatre cas de globozoospermie totale présentaient tous des anomalies spécifiques de la tête avec une absence totale de l'acrosome (Fig. 1A). L'acrosome peut se présenter sous deux aspects, soit sous forme d'un sac vide de forme irrégulière, soit sous forme de multiples structures vésiculaires non fusionnées, et être parfois entouré de résidus cytoplasmiques (Fig. 1B, C).

Les deux cas de globozoospermies partielles présentaient une chromatine insuffisamment condensée dans tous les cas, ce qui donne un aspect moucheté en ciel étoilé pour les syndromes homogènes (Fig. 1A, D). Ce défaut de condensation est parfois associé à de grosses vacuoles nucléaires, et la plaque basale est également désorganisée, voire même absente (Fig. 1D). Les deux cas de globozoospermies partielles présentaient aussi une faible proportion de spermatozoïdes de morphologie normale (Fig. 1F).

Résultats de l'ICSI

Sur les 11 tentatives d'ICSI réalisées, 56 ovocytes matures ont été recueillis et micro-injectés. Le taux de fécondation moyen était de $32,2 \pm 39,8$ % avec des extrêmes allant de 0 à 100 % selon les patients. Le taux de fécondation était significativement plus élevé dans les cas de globozoospermie partielle par rapport à ceux de globozoospermies totales avec des taux de fécondation moyens respectivement de 33,3 et 8,6 % ($p = 0,0475$) (Tableau 5).

Neuf embryons ont été transférés, soit un nombre moyen d'embryons transférés par tentative de $0,81 \pm 0,93$. Aucune grossesse n'a été obtenue.

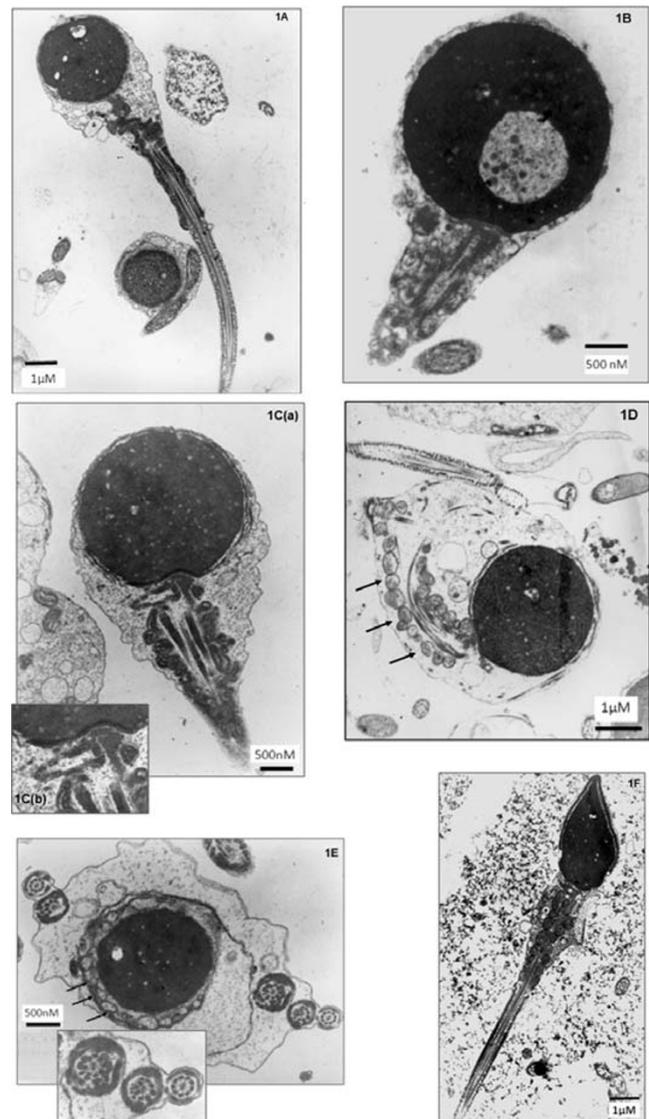


Fig. 1 Analyse des spermatozoïdes en microscopie électronique. A. Noyau arrondi mal condensé. Pièce intermédiaire mal agencée avec résidus cytoplasmiques. Pièce principale de structure normale. B. Présence d'une grosse vacuole nucléaire avec chromatine mouchetée. Absence d'acrosome. C. a : noyau arrondi à chromatine granulaire. Absence d'acrosome ; b : axonème dupliqué. D. Noyau arrondi à chromatine granulaire coiffé d'un sac acrosomial grêle et vide. Le flagelle est enroulé autour du noyau (↑). Présence de résidus cytoplasmique. E. Noyau arrondi présentant des vésicules acrosomiales dispersées non fusionnées (↑). Flagelle enroulé présentant plusieurs tours de spires autour du noyau. Restes cytoplasmiques. F. Spermatozoïde de morphologie normale

Discussion

La globozoospermie, térazoospermie humaine rare, est une cause d'infertilité sévère. Elle est caractérisée par des têtes spermatiques globuleuses, dépourvues d'acrosome, dont

Tableau 5 Résultats des tentatives d'ICSI réalisés chez les couples des patients étudiés							
Patients	Pourcentage de spermatozoïdes globocéphales	Nombre de tentatives	MII	2PN	Taux de fécondation (%)	Nombre d'embryons transférés	Grossesses obtenues
Patient 1	75	1	4	4	100	3	0
Patient 2	100	4	19	1	5,3	1	0
Patient 3	70	2	17	3	17,6	3	0
Patient 4	100	2	3	1	33,3	1	0
Patient 5	100	1	10	1	10,0	1	0
Patient 6	100	1	3	0	0	0	0
Total		11	56	10	17,9	9	0
Total globo totale		8	35	3	8,6	3	
Total globo partielle		3	21	7	33,3 ^a	6	

ICSI : *intracytoplasmique sperm injection* ; MII : ovocyte mature en métaphase I ; 2PN : pronucléus.
^a Taux significativement différents : $p = 0,0475$ (test de Fischer).

la mise en place au cours de la spermiogenèse implique fortement le cytosquelette de la spermatide [14–18]. Son développement est étroitement lié à celui du flagelle et de son système microtubulaire. Grâce aux récentes données de la mutagenèse animale, la biogenèse de l'acrosome commence à être partiellement décryptée.

L'analyse des six prélèvements de patients inclus dans cette étude retrouve deux syndromes de globozoospermie partielle et quatre de globozoospermie totale.

Les résultats des tentatives d'ICSI ont montré des résultats variables en termes de taux de fécondation en fonction des phénotypes des patients avec une augmentation statistiquement significative du taux de fécondation dans les cas de globozoospermie partielle.

Nos résultats sont en accord avec l'étude réalisée par Schmiady et al. qui rapportent un taux de fécondation de 11 % en cas de globozoospermie totale [19]. Ce faible taux de fécondation s'explique par la difficulté que présentent ces spermatozoïdes à activer l'ovocyte, avec probablement une insuffisance en facteurs d'activation ovocytaire. Certains auteurs ont rapporté de meilleurs taux de fécondation et quelques naissances, par utilisation au préalable de calcium ionophore ou après activation des ovocytes par l'éthanol 8 % [20,21].

Afin de mieux expliquer les faibles résultats des taux de fécondation en ICSI, nous avons réalisé une exploration approfondie de cette tératospermie. L'étude de l'intégrité de l'ADN a rapporté un taux de fragmentation moyen légèrement augmenté par rapport à la normale. Nous trouvons ici un résultat intermédiaire, et cela est en accord avec les résultats précédemment obtenus dans la littérature où il a été montré soit un taux de fragmentation normal dans le syndrome de globozoospermie [22], soit à l'inverse des taux plus élevés que chez les patients normozoospermiques [23,24]. Ces résultats contradictoires sont probablement dus à la diversité des tests utilisés, mais surtout à la diversité

des formes de globozoospermies, comme le souligne notre petite série d'individus.

Une étude cytogénétique a été aussi réalisée par sperm-FISH pour les chromosomes 18, X et Y, et elle n'a pas montré d'augmentation significative du taux d'aneuploïdie par rapport à la population générale. Ces résultats sont en rapport avec ceux précédemment rapportés dans la littérature où une très légère augmentation du taux d'aneuploïdie a été rapportée, taux nettement inférieur à ceux observés en cas de tératozoospermie polymorphe ou de macrocéphalie spermatique [25]. Néanmoins, ces résultats sont contradictoires puisqu'il a été rapporté, par Martin et al., une fréquence élevée des disomies de XY après étude des chromosomes 1, 15, 21, X, et Y chez un patient globozoospermique [26,27]. Comme pour la fragmentation de l'ADN, il n'existe pas de consensus sur le sujet et cela est probablement dû, encore une fois, à l'aspect polymorphe du phénotype des globozoospermies.

En ce qui concerne notre étude par microscopie électronique, elle ne fait que confirmer la dysmorphie de la tête des spermatozoïdes et aussi la désorganisation de la pièce intermédiaire. La MET est très certainement le meilleur outil pour caractériser les particularités spécifiques de ce syndrome et établir les différents phénotypes spermatiques de globozoospermie. Comme nous l'avons montré dans notre série, il existe parfois des cas avec une ébauche de vésicule golgienne et d'autres avec un acrosome totalement absent (Fig. 1). Pour certains auteurs, l'origine de cette dysmorphie spermatique serait une anomalie dans la mise en place des granules acrosomiaux au stade spermatide [27–29].

Conclusion

La globozoospermie est considérée comme une tératozoospermie monomorphe caractérisée par la présence de

spermatozoïdes à têtes rondes. Dans notre étude, nous avons étudié six cas de syndrome de globozoospermie.

Nos résultats ne mettent pas en évidence un taux élevé d'aneuploïdies spermatiques ou de fragmentation d'ADN dans la majorité des cas étudiés. L'étude ultrastructurale montre des variabilités phénotypiques selon les différents aspects vus en microscopie électronique avec une absence totale ou partielle de l'acrosome, et confirme qu'il existe probablement plusieurs phénotypes spermatiques qui pourraient expliquer la variabilité des résultats controversés de la littérature en termes de taux d'aneuploïdies, de fragmentation d'ADN ou de décondensation de la chromatine.

Nous confirmons des taux de fécondation catastrophiques après ICSI associés, dans notre série, à aucune grossesse pour les 11 tentatives réalisées. Pour compenser ce déficit, une activation ovocytaire a été proposée par différentes équipes sans que l'on sache l'impact de l'utilisation de substance iatrogène sur le développement ultérieur de l'embryon et de l'individu né.

Au total, seule l'étude moléculaire des gènes impliqués dans la formation de l'acrosome humain, et identifiés comme impliqués dans ce syndrome, pourrait nous permettre de mieux le comprendre et de proposer une meilleure prise en charge.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Schirren CG, Holstein AF, Schirren C (1971) Über die Morphogenese rundkopfiger Spermatozoen des Menschen. *Andrologie* 3:117–25
- Aitken RJ, Kerr L, Bolton V, Hargreave T (1990) Analysis of sperm function in globozoospermia: implications for the mechanism of sperm-zona interaction. *Fertil Steril* 54:701–7
- Dam AH, Feenstra I, Westphal JR, et al (2007) Globozoospermia revisited. *Hum Reprod Update* 13:63–75
- Holstein AF, Schirren CG, Schirren C, Mauss J (1973) Round headed spermatozoa: a cause of male infertility. *Dtsch Med Wochenschr* 98:61–2
- Carrell DT, Wilcox AL, Udoff LC, et al (2001) Chromosome 15 aneuploidy in the sperm and conceptus of a sibling with variable familial expression of round-headed sperm syndrome. *Fertil Steril* 76:1258–60
- Carrell DT, Emery BR, Liu L (1999) Characterization of aneuploidy rates, protamine levels, ultrastructure, and functional ability of round-headed sperm from two siblings and implications for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 71:511–6
- Kullander S, Rausing A (1975) On round-headed human spermatozoa. *Int J Fertil* 20:33–40
- Dam AH, Koscinski I, Kremer JA, et al (2007) Homozygous mutation in SPATA16 is associated with male infertility in human globozoospermia. *Am J Hum Genet* 81:813–20
- Florke-Gerloff S, Topfer-Petersen E, Muller-Esterl W, et al (1984) Biochemical and genetic investigation of roundheaded spermatozoa in infertile men including two brothers and their father. *Andrologia* 16:187–202
- Christensen GL, Ivanov IP, Atkins JF, et al (2006) Identification of polymorphisms in the *Hrb*, *GOPC* and *Csnk2a2* genes in two men with globozoospermia. *J Androl* 27:11–5
- Trokoudes KM, Danos N, Kalogirou L, et al (1995) Pregnancy with spermatozoa from a globozoospermic man after intracytoplasmic sperm injection treatment. *Hum Reprod* 10:880–2
- Harbuz R, Zouari R, Pierre V, et al (2011) A recurrent deletion of DPY19L2 causes infertility in man by blocking sperm head elongation and acrosome formation. *Am J Hum Genet* 88:351–61
- World Health Organization (1999) Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction 4th ed. Cambridge University, Cambridge
- Wheater, Young, Heat (2004) *Histologie fonctionnelle*. De Boeck Université 4^e édition
- Kierszenbaum AL, Tres LL, Rivkin E (2003) Acroplaxome, an actin-keratin-containing plate, anchors the acrosome to the nucleus during shaping of the spermatid head. *Mol Biol Cell* 14:4628–40
- Kierszenbaum AL, Rivkin E, Tres LL (2003) The actin-based motor myosin Va is a component of the acroplaxome, an acrosome nuclear envelope junctional plate, and of manchette-associated vesicles. *Cytogenet Genome Res* 103:337–44
- Kierszenbaum AL, Tres LL, Rivkin E, et al (2004) The acroplaxome is a docking site of Golgi-derived myosin Va/Rab27a/b-containing proacrosomal vesicles in wild type and *Hrb* mutant mouse spermatids. *Biol Reprod* 70:1400–10
- Kierszenbaum AL, Tres LL (2004) The acrosome-acroplaxome-manchette complex and the shaping of the spermatid head. *Arch Histol Cytol* 67:271–84
- Schmiady H, Schulze W, Scheiber I, Pfüller B (2005) High rate of premature chromosome condensation in human oocytes following microinjection with round-headed sperm: case report. *Hum Reprod* 20:1319–23
- Heindryckx B, Van der Elst J, De Sutter P, Dhont M (2005) Treatment option for sperm oocyte-related fertilization failure: assisted oocyte activation following diagnostic heterologous ICSI. *Hum Reprod* 20:2237–41
- Rybouchkin AV, Van der Straeten F, Quatacker J, et al (1997) Fertilization and pregnancy after assisted oocyte activation and intracytoplasmic sperm injection in a case of round-headed sperm associated with deficient oocyte activation capacity. *Fertil Steril* 68:1144–7
- Kim ST, Cha YB, Park JM, Gye MC (2001) Successful pregnancy and delivery from frozen-thawed embryos after intracytoplasmic sperm injection using round-headed spermatozoa and assisted oocyte activation in a globozoospermic patient with mosaic down syndrome. *Fertil Steril* 75:445–7
- Larson KL, Brannian JD, Singh NP, et al (2001) Chromatin structure in globozoospermia: a case report. *J Androl* 22:424–31
- Vicari E, Perdichizzi A, De Palma A, et al (2002) Globozoospermia is associated with chromatin structure abnormalities: case report. *Hum Reprod* 17:2128–33
- Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Mercier G, et al (2007) Reproductive failure in patients with various percentage of macronuclear spermatozoa: high level of aneuploid and polyploid spermatozoa. *J Androl* 28:600–6
- Ditzel N, El-Danasouri I, Just W, Sterzik K (2005) Higher aneuploidy rates of chromosomes 13, 16, and 21 in a patient with globozoospermia. *Fertil Steril* 84:217–8
- Martin RH, Greene C, Rademaker AW (2003) Sperm chromosome aneuploidy analysis in a man with globozoospermie. *Fertil Steril* 79:1662–4
- Battaglia DE, Koehler JK, Klein NA, Tucker MJ (1997) Failure of oocyte activation after intracytoplasmic sperm injection using round-headed sperm. *Fertil Steril* 68:118–22
- Vegni-talluri M, Menchini-Fabris F, Renieri T (1977) A possible haploid effect in acrosome malformations of human spermatozoa. *Andrologia* 9:315–22