

# REVUE DE LA LITTERATURE INTERNATIONALE

*avec la collaboration de :*

J. AUGER

L. BUJAN

J.L. CLEMENT

J.C. CZYBA

K. OSTROWSKI

S. ROUSSEAUX

# Revue de la littérature internationale

## SPERMATOGENESE

- 145 **Augmentation de l'incidence des altérations de la spermatogenèse en Finlande : analyse de 2 séries de nécropsies réalisées en 1981 et 1991**  
J. PAJARINEN, P. LAIPPALA, A. PENTILA ET AL.  
*British Medical Journal*, 314, 1-6, 1997.

## GENETIQUE-CYTOGENETIQUE

- 147 **Aspects génétiques de l'infécondité masculine**  
J. MAK, K.A. JARVI  
*The Journal of Urology*, V.156, 1245-1247, 1996
- 149 **Autocorrection cellulaire**  
D.E. BRASH  
*Nature Medicine*, V.2, 525-526, 1996
- 150 **Analyse de la constitution des chromosomes des spermatozoïdes humains normaux ou à tête morphologiquement anormale après injection dans des ovocytes de souris**  
J.D. LEE, Y. KAMIGUCHI, R. YANAGIMACHI  
*Human Reproduction*, 11, n°9, 1942-1946, 1996
- 151 **Analyse de la capacité à activer les ovocytes et de l'équipement chromosomique des spermatozoïdes humains à tête ronde après leur injection dans des ovocytes de souris**  
A. RYBOUCHKIN, D. DOZORTSEV, M.J. PELINCK ET AL  
*Human Reproduction*, 11, n°10, 2170-2175, 1996.

## ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

- 152 **ICSI ou IAD dans l'infertilité due à un facteur maculin sévère ?**  
L.R. SCHOVER, A.J. THOMAS, K.F. MILLER ET AL  
*Human Reproduction*, 11, n°11, 2461-2464, 1996.

# SPERMATOGENESE

## Augmentation de l'incidence des altérations de la spermatogenèse en Finlande : analyse de 2 séries de nécropsies réalisées en 1981 et 1991

J. PAJARINEN, P. LAIPPALA, A. PENTILA, P.J. KARHUNEN

British Medical Journal, 314, 4 January 1997, 1-6

Les auteurs du présent travail ont fait une analyse semi-quantitative et quantitative de la spermatogenèse à partir de deux séries de 264 nécropsies réalisées à 10 ans d'intervalle (1981-1991) chez des hommes âgés de 35 à 69 ans (58 ans en moyenne) au moment de leur décès. Ils ont sélectionné les nécropsies réalisées pour des causes de décès non liées à une maladie pouvant a priori entraîner des altérations testiculaires. Sur les deux séries, environ 50% des décès étaient liés à une maladie cardio-vasculaire, 25% à d'autres maladies non précisées, 10% à des intoxications volontaires ou non et 23% à d'autres causes de mort violente, la proportion de ces différentes causes étant identique dans les deux séries. Le délai entre le décès et la nécropsie était également similaire dans les 2 séries (3,5 jours en moyenne). L'étude concernait la région d'Helsinki (qui concentre 1/5 de la population totale, environ 1 million d'habitants) où 2500 nécropsies en moyenne sont réalisées par an. L'échantillon d'hommes étudiés pouvait être considéré comme représentatif de la population générale dans la mesure où les différentes catégories socio-professionnelles étaient représentées, en proportion égale dans les deux séries, et les nécropsies étudiées représentaient 42% de l'ensemble des nécropsies faites chez des hommes de 65 ans et moins dans cette région. La méthodologie employée comprenait une pesée des testicules, l'établissement d'un score de spermatogenèse de 1 à 4 (score 1: spermatogenèse normale complète, scores 2 et 2': arrêt complet, uniquement des cellules de Sertoli et des spermatogonies, ou partiel, 5% des tubules avec une spermatogenèse complète, score 3: syndrome des cellules de Sertoli isolées et score 4: fibrose massive et absence de cellules de Sertoli et de la lignée) à partir de l'observation par la même

personne au grossissement final x200 de 25 sections de tubes séminifères pris au hasard dans des coupes semi-fines. Finalement, une analyse morphométrique réalisée sur trois champs pris au hasard et observés à l'objectif x40 (diamètre moyen des tubules, surface occupée (%) par fibrose et cellules de Leydig). Ce travail a été complété par une estimation d'éventuels facteurs de risque à partir d'un questionnaire rempli par les proches, parent ou ami, et portant essentiellement sur les conditions de travail et les modes de vie (consommation d'alcool, de tabac et de médicaments).

### 1. Résultats

Dans la seconde série, le poids des testicules était significativement diminué, la proportion de spermatogenèse jugée normale était significativement diminuée (27% en 1991 contre 56% en 1981), à l'inverse les scores 2, 2' et 3 (arrêt partiel, complet et absence de spermatogenèse) étaient significativement augmentés dans la série de 1991. Il existait une diminution significative du diamètre tubulaire moyen et une augmentation significative de la fibrose totale. L'analyse des facteurs de risque n'a pu être faite que sur la moitié des effectifs. Elle n'indiquait pas d'augmentation des altérations spermatogénétiques chez les hommes ayant eu une consommation alcoolique excessive par rapport à ceux ayant eu une faible consommation et la consommation d'alcool semblait être en diminution entre 1981 et 1991. Il ne semblait pas non plus exister d'augmentation des altérations spermatogénétiques chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs bien que la consommation de tabac dans cette population ait été en augmentation entre 1981 et 1991. Pas de liens non plus retrouvés avec la prise de tranquillisants ou de sédatifs. Enfin, il semblait exister une augmentation (non significative du fait du faible taux de réponses) des altérations de la spermatogenèse lorsqu'il s'agissait d'hommes ayant cumulé les risques précédents.

### 2. Conclusion

Les auteurs suggèrent que la détérioration de la spermatogenèse serait la cause principale de la baisse observée au niveau du sperme dans différentes régions du monde. Ils suggèrent également que ces résultats ne sont pas forcément en contradiction avec ceux de Vierula et al (Int J Androl, 1996, 19, 11-17) qui indiquaient une

qualité du sperme constante en Finlande entre 1967 et 1994. Selon eux, les données ne sont pas superposables s'agissant de mesures différentes, d'hommes notablement plus jeunes consultant pour infertilité et originaires d'une autre région de Finlande dans l'étude de Vierula et al.

### **Commentaire (J. AUGER)**

*Ce travail apporte une contribution originale au débat actuel sur les modifications séculaires de la fonction de reproduction masculine. L'approche développée reposant non pas sur une évaluation de la qualité spermatique au niveau de l'éjaculat, sujette à de nombreux facteurs de variation mais sur une analyse semi-quantitative et quantitative du tissu testiculaire est intéressante par rapport au fait que la mesure de la concentration et du nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat ne reflètent que très imparfaitement la production spermatique au niveau testiculaire. Se basant sur les 4 catégories de score, l'augmentation des altérations de la spermatogénèse entre 1981 et 1991 n'est pas douteuse pour une catégorie d'hommes représentative de la population générale. On peut cependant regretter qu'il n'y ait pas eu une évaluation plus fine notamment du nombre de cellules de Sertoli et de cellules de la lignée germinale (des méthodes morphométriques déjà utilisées autorisent une telle quantification) afin de mieux caractériser les modifications testiculaires sachant notamment qu'il existe une bonne corrélation entre le nombre de spermatozoïdes produits et le nombre de cellules de Sertoli. Il est intéressant de noter que les données de ce travail sont en apparente contradiction avec tout ce qui a été publié à propos des altérations de l'appareil génital mâle et*

*de la fertilité en Finlande (absence de déclin de la concentration et du nombre total de spermatozoïdes et valeurs moyennes élevées de ces paramètres dans la région de Turku, valeurs les plus fortes observées actuellement en Europe, faible incidence des cancers du testicule par rapport à d'autres pays européens et fertilité, appréciée par le délai normal à concevoir (TTP), meilleure que dans d'autres pays européens). Ces divergences indiquent la complexité du problème et les probables différences régionales. De ce point de vue il serait intéressant de savoir quelle est la qualité du sperme dans la région de Helsinki en comparaison avec la région de Turku et si il y a eu une altération de la qualité du sperme dans la région de Helsinki au cours des dernières décades. Sachant que ces deux régions de Finlande sont très différentes concernant la densité de population, le degré d'industrialisation et l'environnement en général. Il serait intéressant également de connaître les différences entre ces deux régions concernant les modes de vie et notamment la consommation d'alcool, de tabac et de psychotropes. Si aucun lien précis entre ces diverses intoxications et les altérations de la spermatogénèse n'a pu être mis en évidence dans la présente étude, on est frappé par l'énorme proportion d'hommes ayant une spermatogénèse complètement ou incomplètement altérée, 44% des hommes étudiés en 1981, 73% en 1991 et l'importance des intoxications : plus d'un homme sur quatre en moyenne était considéré comme un gros buveur, près d'un homme sur deux consommait des psychotropes et 71% des hommes étaient fumeurs, toutes données qui dans leur ensemble ne sont pas discutées.*

•••

# GENETIQUE CYTOGENETIQUE

## Aspects génétique de l'infécondité masculine

V. MAK, K.A. JARVI

The Journal of Urology vol.156, 1245-1257  
october 1996

Les auteurs canadiens proposent une revue de synthèse sur les aspects génétiques de l'infécondité masculine.

Après avoir introduit de façon brève mais fort utile pour le profane quelques notions élémentaires de génétique humaine, ils décrivent les différentes causes génétiques de stérilité masculine en proposant de les classer suivant les trois catégories classiques propres aux cliniciens : les causes pré-testiculaires, les causes testiculaires et enfin les causes post-testiculaires d'infécondité masculine.

**Les causes pré-testiculaires** regroupent des affections rares comme le syndrome de Kallman dont un gène est identifié sur le bras court du chromosome X, le syndrome de Prader-Willi source d'hypogonadisme et dont 75 % des patients ont une délétion du bras long du chromosome 15, le syndrome de Bardet-Biedl associant obésité, retard mental, rétinite pigmentaire, polydactylie et dont le gène est probablement situé sur le bras long du chromosome 16, l'ataxie cérébelleuse avec hypogonadisme hypogonadotrope répondant à une affection autosomique récessive, l'anémie falciforme fréquente dans la population noire qui répond à un défaut des gènes de l'hémoglobine et qui entraîne des perturbations du fonctionnement testiculaire dues à des micro infarctus hypothalamiques / hypophysaires ou testiculaires et enfin la thalassémie fréquente sur le pourtour méditerranéen.

**Les causes testiculaires** regroupent des pathologies bien connues comme les anomalies numériques des gonosomes, les micro délétions du chromosome Y et des syndromes moins connus.

*Anomalies numériques des gonosomes* : le syndrome de Klinefelter est le plus connu : dans 90 % des cas le caryotype montre la formule clas-

sique 47,XXY et dans 10 % des cas des formules en mosaïque 46,XY / 47,XXY. Plus de 30 variétés caryotypiques de ce syndrome ont été décrites. Classiquement les patients ont des petits testicules et une azoospermie. D'autres anomalies peuvent être présentes comme par exemple une grande taille, une obésité, un retard mental, des tumeurs germinales ou du sein ... Dans les formes en mosaïques, le tableau est moins typique, l'azoospermie étant moins fréquente avec parfois une fertilité. Il est à noter que la fréquence de ces mosaïques est peut-être sous-estimée chez les hommes inféconds (mosaïques testiculaires). Le syndrome du double Y : YYY est moins fréquent et le spermogramme témoigne soit d'une azoospermie, soit d'une oligospermie sévère.

Les hommes XX ont un phénotype masculin probablement dû à la présence de matériel Y (TDF) sur un X et une azoospermie.

*Anomalies de structure du chromosome Y* : Tiepolo et Zuffardi en 1976 décrivaient chez 6 azoospermiques des délétions macroscopiques du bras long du chromosome Y et évoquaient la présence d'une zone contenant un gène pour l'azoospermie AZF. Depuis cette date, plusieurs groupes ont rapporté des macro délétions de cette zone chez des hommes azoospermes. Récemment l'étude du chromosome Y grâce à des marqueurs génomiques montre que 10 à 30 % des hommes ayant une azoospermie non obstructive présentent des micro délétions dans la zone de l'AZF. Ma et al. en 1993 proposent les gènes YRRM1 et YRRM2 comme responsables de l'azoospermie. Plus récemment, Reijo et al. en 1995 étudiant des patients azoospermes, montrent que les gènes YRRM1 et 2 ne sont pas délétés mais que par contre une région d'environ 500 kb est délétée dans la région AZF et ils suggèrent que la délétion de cette région appelée DAZ (deleted in azoospermia) est responsable de l'azoospermie.

*De nombreuses anomalies des autosomes* telles des translocations ou des inversions ont été décrites chez les hommes inféconds, azoospermes ou oligospermes sévères. Au-delà de troubles de la méiose évidents en cas d'anomalies importantes, cela pourrait suggérer que d'autres gènes dans les régions chromosomiques affectées ont un rôle dans la spermatogenèse.

Enfin deux syndromes particuliers sont rapportés à l'origine de ces causes testiculaires : le syn-

drome de Noonan responsable d'atrophie testiculaire et de cryptorchidie au-delà du tableau clinique décrit qui se transmet de manière autosomique dominant et la dystrophie myotonique, affection autosomique dominante à pénétrance variable qui est également responsable d'une atrophie testiculaire.

**Les causes post-testiculaires** avec en premier lieu les anomalies du gène CFTR. Si la fréquence de patients ayant une mucoviscidose consultant pour infécondité est exceptionnelle, il faut se souvenir que chez 95 % des patients mucoviscidiques avaient été décrites dès 1968 des anomalies des dérivés des canaux de Wolff. Ce n'est que bien plus tard que fut rapportée, en cas d'agénésie congénitale bilatérale des canaux déférents, une mutation du CFTR chez 50 à 80 % des patients et 2 mutations chez environ 10% des patients.

Ces mutations dans le CFTR ont également été rapportées chez 6 sur 14 hommes présentant une agénésie unilatérale dont 1 avait 2 frères avec une agénésie bilatérale. Par ailleurs, les auteurs rapportent la présence d'une mutation du CFTR chez 47 % des patients ayant une obstruction idiopathique de l'épididyme.

Par contre, l'association d'une anomalie rénale à une agénésie uni ou bilatérale des déférents semble répondre à un syndrome particulier puisqu'il n'a pas été mis en évidence de mutations dans le gène CFTR dans ce cas.

Le syndrome de Young associant des affections ORL et pulmonaires avec une azoospermie obstructive est discuté. En effet, si l'étude de familles semble mettre en évidence un mode de transmission autosomique récessif, si les résultats concernant la recherche des mutations dans le CFTR sont contradictoires, récemment Hendry et al. suggèrent que la diminution de la fréquence de ce syndrome pourrait être due à une diminution de l'ingestion de chlorures de mercure en Grande Bretagne.

La polykystose rénale est une affection autosomique dominante pour laquelle deux gènes sont candidats (PKD1 chromosome 16, PKD2 chromosome 4). Ces patients peuvent présenter une infécondité due à la présence de kystes dans les épидидymes et les vésicules séminales entraînant une azoospermie obstructive.

Les syndromes des cils immobiles semble avoir une transmission autosomique récessive. Le syn-

drome de Kartagener associant un situs inversus, bronchectasies, sinusites et une dyskinésie flagellaire est classique. Des tableaux cliniques hétérogènes sont rapportés et il faut savoir y penser devant des symptômes respiratoires associés à une dyskinésie flagellaire. La plupart des hommes sont stériles même si quelques patients peuvent avoir des spermatozoïdes mobiles et être féconds.

Le déficit en 5  $\alpha$  réductase a une transmission autosomique récessive et a pour conséquence un tableau de pseudohermaphrodisme masculin. L'altération de la fertilité est due aux anomalies du tractus génital externe (développement dépendant de la DHT) bien qu'une diminution de la spermatogénèse ait pu être rapportée. Le gène pour l'isoenzyme 1 est situé sur le chromosome 5, celui pour l'isoenzyme 2 sur le chromosome 2.

Le syndrome d'insensibilité aux androgènes est dû à des anomalies du récepteur des androgènes. La transmission est récessive liée à l'X, le gène du récepteur aux androgènes étant localisé sur le bras long du chromosome X. Les mutations peuvent entraîner des anomalies quantitatives ou qualitatives des récepteurs. Cliniquement le tableau va de la féminisation complète ("testicule féminisant") à l'homme infécond. La fréquence de ces anomalies chez les patients inféconds n'est pas réellement connue.

Les auteurs concluent leur revue sur l'intérêt du diagnostic et du conseil génétique en infertilité masculine et insistent sur le fait que si une anomalie survenait chez un enfant né grâce aux techniques d'AMP les médecins pourraient en être tenu pour responsables en absence de conseil génétique.

### **Commentaires (L. BUJAN)**

*Le lecteur qu'il soit clinicien ou biologiste, trouvera un réel plaisir à lire cette revue qui présente plusieurs avantages :*

- *description clinique détaillée des différents tableaux pathologiques.*
- *évaluation de leur fréquence au sein de la population générale et chez les hommes consultant pour infécondité.*
- *mécanismes génétiques et modes de transmission.*
- *méthode de diagnostic des anomalies génétiques.*

*A la lecture de ce papier l'on se rappellera volontiers l'importance de l'examen clinique andrologique qui peut orienter vers des syndromes particuliers. Cette revue présente par ailleurs l'avantage, à notre époque où les techniques d'assistance médicale à la procréation permettent d'envisager une fertilité chez des hommes qui jusqu'à présent ne pouvaient pas devenir père, de remettre l'homme au centre du problème en aidant au diagnostic et en proposant un conseil génétique adapté. Si l'ICSI avec les questions que l'on se pose sur le devenir du conceptus ; si les résultats de la recherche des micro-délétions de l'Y ont relancé l'idée du conseil génétique chez les oligo et azoospermes nous l'avions déjà proposé dès 1987 et 1991 [1, 2] dans notre groupe à la suite d'études du caryotype d'hommes consultant pour infécondité. A la lumière des résultats récents concernant les micro-délétions de l'Y et des études effectués chez l'animal avec inactivation de gènes et induction de stérilité il ne fait pas de doute que les aspects génétiques de l'infécondité masculine vont connaître un développement important. Le rôle de l'andrologue sera indispensable pour faire le lien entre les aspects cliniques et biologiques de l'infécondité et les aspects génétiques.*

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BOURROUILLOU G., MANSAT A., CALVAS P., PONTONNIER F., COLOMBIES P. : Anomalies chromosomiques et infertilité masculine : étude de 1444 sujets. Bull. Asso. Anat. 71, 215 : 29-31, 1987.
2. BOURROUILLOU G., BUJAN L., CALVAS P., COLOMBIES P., MANSAT A., PONTONNIER F. : Place et apports du caryotype en infertilité masculine. Progrès en Urologie 2 : 189-195, 1992.

•••

#### **Autocorrection Cellulaire (Cellular Proofreading)**

D.E. BRASH

Nature Medicine, 1996, volume 2, 525-526

---

L'auteur fait une brève revue au sujet de la fonction cellulaire qu'il appelle "cellular proofreading" (ou autocorrection cellulaire), qui consiste en une reconnaissance par la cellule elle-même d'une altération de son contenu

génétique (lésion de l'ADN ou anomalie chromosomique) et la mort cellulaire par apoptose qui s'en suit.

Le gène suppresseur de tumeur p53, qui par ailleurs est muté dans plus de la moitié des cancers humains, est impliqué dans cette fonction. D'après les travaux de Norimura et al (Nature Med, 1996, 2:577-580), qui comparent l'incidence des malformations et des morts in utero radioinduites dans les embryons de souris p53<sup>-/-</sup> ou p53<sup>+/+</sup>, la p53 jouerait le rôle de "gardien" dans les tissus foetaux, assurant la mort des cellules contenant une lésion de leur ADN. Le rôle de l'apoptose dans l'élimination des cellules superflues au cours du développement était déjà connu, alors que son rôle dans l'élimination des cellules lésées l'était beaucoup moins.

Au cours de la spermatogenèse, les trois quarts des cellules germinales meurent par apoptose au stade de spermatogonies. Plusieurs études suggèrent que cette mort par apoptose survient dans les spermatogonies porteuses d'aberrations chromosomiques spontanées ou induites. Ce mécanisme d'autocorrection semble intervenir aussi à des stades plus tardifs de la méiose spermatique, ainsi que pendant le développement de l'ovocyte. Selon une hypothèse ancienne, les chromosomes pourraient contenir des sites spécifiques "détecteurs d'appariement" au cours de la méiose. Plusieurs travaux suggèrent qu'un défaut d'appariement au niveau de ces sites pourrait déclencher une mort cellulaire.

Le système d'autocorrection cellulaire serait de même particulièrement efficace au cours des étapes précoces du développement, dans l'embryon préimplantatoire.

Ainsi, la protéine p53 participe à de nombreuses fonctions dont l'inhibition du cycle cellulaire, la régulation de la différenciation, l'apoptose de cellules contenant des lésions de leur ADN ou résultant de cycle cellulaire aberrant, la prévention de l'aneuploidie, de l'amplification génique et des amplifications centromériques). Elle pourrait de plus jouer un rôle important d'autocorrection cellulaire dans les cellules de la lignée germinale, en éliminant les cellules porteuses d'une lésion de leur ADN ou d'une aberration chromosomique. (S. ROUSSEAU)

•••

# Analyse de la constitution des chromosomes des spermatozoïdes humains normaux ou à tête morphologiquement anormale après injection dans des ovocytes de souris

J.D. LEE\*, Y. KAMIGUCHI\*\*, R. YANAGIMACHI\*

\*Department of Anatomy and Reproductive Biology, University of Hawaii School of Medicine, Honolulu, USA ; \*\*Department of Biological Sciences, Asahikawa Medical College, Japon

Human Reproduction, 11, n°9, 1942-1946, 1996

## 1. Introduction

Le sperme humain contient une grande quantité de spermatozoïdes morphologiquement anormaux. On suppose généralement que de tels spermatozoïdes présentent également des anomalies génétiques. La constitution chromosomique des spermatozoïdes humains a été étudiée par plusieurs auteurs après fusion avec des ovocytes de hamster dépellucidés, mais cette technique ne permet pas d'utiliser des spermatozoïdes anormaux. L'injection intra cytoplasmique de spermatozoïdes humains dans l'ovocyte de hamster n'est que rarement suivie du clivage de l'œuf. En revanche l'injection dans l'ovocyte de souris est suivie de clivage. Nous avons donc supposé que cette dernière technique nous permettrait l'étude des chromosomes.

## 2. Matériel et méthodes

Les ovocytes de souris ont été collectés dans les trompes après superovulation provoquée. Les spermatozoïdes ont été obtenus chez un homme fertile et six consultants pour infertilité de couple. Un seul spermatozoïde a été injecté dans chaque ovocyte. 16 à 20 heures après la micro-injection les pronuclei obtenus disparaissent, 1 à 3 heures après ce constat les chromosomes sont dispersés, fixés sur lame et colorés.

## 3. Résultats

Quel que soit le spermatozoïde injecté, 80% des œufs forment 2 pronuclei après 5-6 heures.

Après le blocage en métaphase, 200 œufs ont pu être utilisés pour l'étude chromosomique.

L'analyse a été effectuée pour 4 types de spermatozoïdes :

1. 159 sp. à tête normale : 1,3% d'aneuploïdie, 6,9% d'aberrations chromosomiques.

2. 23 sp. à tête amorphe, ronde ou allongée : 4,3% d'aneuploïdie (n.s.), 26,1% d'aberrations.
3. 9sp. macrocéphales : aucune anomalie.
4. 9sp. microcéphales : une seule aberration.

## 4. Discussion

L'injection directe de spermatozoïde humain dans l'ovocyte de souris sera une très bonne méthode pour la mise en évidence de relations entre les caractéristiques du spermatozoïde (morphologie ou mobilité) et sa constitution chromosomique. Nos résultats sont comparables à ceux qui ont été obtenus chez le hamster mais notre méthode permet un beaucoup plus grand nombre d'analyses.

L'incidence des aberrations chromosomiques est 4 fois plus élevée dans les spermatozoïdes à tête amorphe, ronde ou allongée que dans les spermatozoïdes normaux. En revanche, il ne semble pas y avoir d'aberration dans les macro et micro-céphales.

### Commentaires (J.C.CZYBA)

*Nous avons considérablement résumé le chapitre matériel et méthodes qui est évidemment particulièrement intéressant pour ceux qui voudront utiliser cette technique.*

*Il est curieux de noter que si l'ovocyte dépellucidé de hamster accepte de fusionner avec les spermatozoïdes humains, il supporte mal la micro-injection. C'est l'inverse pour l'ovocyte de souris. Peut-être montrera-t-on que les ovocytes d'autres mammifères sont susceptibles d'entretenir d'autres relations avec les spermatozoïdes humains.*

*Les auteurs apportent la démonstration définitive d'une corrélation entre certaines anomalies morphologiques de la tête du spermatozoïde et sa constitution chromosomique. Mais si des aberrations ont été constatées dans 26,1% des cas, comment expliquer les anomalies morphologiques dans 73,9% de cas sans aberrations ?*

*Les auteurs estiment que macro et micro-céphalie ne résultent pas d'une aberration chromosomique mais, prudemment et justement, recommandent de ne pas utiliser de tels spermatozoïdes dans un programme d'ICSI.*

*Reste posé le problème d'une éventuelle relation entre anomalie morphologique du spermatozoïde et malformation congénitale du produit de conception.*

•••



# Analyse de la capacité à activer les ovocytes et de l'équipement chromosomique des spermatozoïdes humains à tête ronde après leur injection dans des ovocytes de souris

A. RYBOUCHKIN, D. DOZORTSEV, M.J. PELINCK, P. DE SUTTER, M. DHONT

Laboratoire de fécondation *in vitro*, Département de Gynécologie Obstétrique. Hôpital Universitaire ; De Pintelaan 185, 9000, Gent, Belgique

Human Reproduction, 11, n°10, 2170-2175, 1996

## 1. Introduction

Le syndrome des spermatozoïdes à tête ronde (globozoospermie) est une anomalie congénitale plutôt rare (environ 0,1% de l'ensemble des consultants en andrologie). Dans les cas les plus sévères, tous les spermatozoïdes ont une tête sphérique, dépourvue d'acrosome et de cape post acrosomique. Ces spermatozoïdes peuvent également présenter d'autres anomalies. Ils sont incapables de fusionner avec des ovocytes de hamster dépourvus de zone pellucide mais peuvent former un pronucleus mâle après micro-injection. De rares grossesses après ICSI ont été rapportées ce qui suggère que les spermatozoïdes à tête ronde sont incapables de traverser la zone pellucide et d'activer l'ovocyte. En utilisant des ovocytes de souris nous avons recherché à vérifier cette incapacité d'activation et à étudier les chromosomes de ces spermatozoïdes.

## 2. Matériel et méthodes

Les spermatozoïdes proviennent d'un patient de 36 ans dont le spermogramme présente 91% de spermatozoïdes à tête ronde. Les spermatozoïdes normaux d'un donneur "sain" ont été utilisés comme contrôle. Les ovocytes de souris ont été obtenus après super-ovulation provoquée et micro-injectés d'un spermatozoïde de 17 à 23 heures après l'injection d'hCG. Un groupe d'ovocytes injectés soit d'un spermatozoïde à tête ronde, soit d'un spermatozoïde normal, a été exposé pendant 15 minutes à une solution d'éthanol à 8%.

Les ovocytes présentant 1 ou 2 pronuclei, 10 et 16h. après la micro-injection ont été considérés comme activés. La présence de chromosomes humains a été recherchée dans les ovocytes sans pronucleus. Les ovocytes avec pronuclei ont été l'objet d'un caryotype.

## 3. Résultats

- 118 ovocytes ont reçu un spermatozoïde à tête ronde. Aucun n'a présenté d'activation.
- 75 ovocytes ont reçu un spermatozoïde normal, 58 ont été activés.
- L'exposition à l'éthanol a provoqué l'activation de la majorité des ovocytes indépendamment de la nature du spermatozoïde.
- 50 caryotypes ont pu être effectués à partir des pronuclei provenant des spermatozoïdes à tête ronde. Nous avons noté seulement 2 aneuploïdes.

## 4. Discussion

L'étiologie de la globozoospermie reste inconnue. Le caryotype des pronuclei obtenus ne montre pas une fréquence anormale d'anomalies chromosomiques par rapport aux témoins.

L'absence d'activation pourrait être la conséquence d'une absence d'oscilline qui reste à vérifier.

## BIBLIOGRAPHIE

1. A.RYBOUCHKIN, DOZORTSEV D., DE SUTTER P. et al. (1995) : Intracytoplasmic injection of human sperm into mouse oocytes : a useful model to investigate activating capacity and the karyotype of human spermatozoa . Hum. Reprod., 10, 1130-1135.

## Commentaires (J.C. CZYBA)

*Dans cet article, les auteurs rappellent avoir été les premiers à mettre au point la fécondation de l'ovocyte de souris par micro-injection de spermatozoïde humain [1].*

*L'équipe de Lee (article précédent), à un mois près et dans la même revue, a précédé l'équipe belge quant à l'application de la technique à l'étude du caryotype du spermatozoïde humain.*

*Alors que Lee et al. ont pu établir une corrélation entre aberrations chromosomiques et têtes amorphes ou allongées ; ils n'en ont pas trouvé en ce qui concerne les micro et les macrocéphales. Rybouchkin et al. n'en trouvent pas non plus pour les têtes rondes.*

*En ce qui concerne l'activation, Lee et al. ont obtenu un taux d'activation de 80% des ovocytes quel que soit le type de spermatozoïde injecté, ce qui correspond aux résultats de Rybouchkin et al en ce qui concerne les spermatozoïdes normaux*

(77%). L'incapacité d'activer les ovocytes est donc bien une particularité des spermatozoïdes à tête ronde et les auteurs appellent justement l'attention sur l'existence d'une infertilité masculine liée à cette seule incapacité ; ils évoquent la possibilité de pallier ce type de stérilité par l'utilisation d'oscilline dans le programme d'ICSI.

•••

## ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

### ICSI ou IAD dans l'infertilité due à un facteur masculin sévère ? : rapport préliminaire

L.R. SCHOVER\*, A.J. THOMAS\*, K.F. MILLER\*\*, T. FALCONE\*\*, M. ATTARAN\*\*, J. GOLDBERG\*\*

\* Département d'Urologie, \*\* Département de Gynécologie de la Fondation Clinique de Cleveland, Ohio, USA.

Human Reproduction, 11, n° 11, 2461-2464, 1996.

---

---

### 1. Introduction

Les taux élevés de succès de l'ICSI ont conduit à proposer cette méthode à de nombreux couples dans lesquels une sévère infertilité masculine ne laissait plus que le recours à un sperme de donneur ou à l'adoption. Une étude américaine récente a établi que, chez les couples infertiles, 43% des hommes accepteraient le recours à l'IAD contre 15% des hommes « sans infertilité » [1].

Nous avons noté, dans notre programme, un déclin important des couples demandeurs d'IAD (de 160 en 1983 à 78 en 1994). Nous estimions que cette diminution était liée au succès croissant de l'ICSI que nous proposons systématiquement comme alternative. Cependant nous avons interrogé les couples sur les raisons de leur préférence pour l'une des deux méthodes.

### 2. Matériel et méthodes

Nous avons interrogé sur les motivations de leur choix 47 couples à qui nous avons expliqué que leur infertilité relevait de plusieurs solutions : ICSI, IAD ou adoption. L'enquête a été menée au cours de l'année 1995.

Dans notre clinique le coût global d'une tentative d'ICSI est de 7000 dollars US ; le coût du transfert d'embryons congelés est de 1000 dollars ; le coût d'un cycle d'IAD est de 400 dollars.

### 3. Résultats

27 couples ont choisi d'emblée l'ICSI et 15 couples l'IAD. Il n'y a pas de différence notable entre les deux groupes quant à l'âge du conjoint et l'ancienneté du mariage. En revanche les

hommes à statut professionnel modeste sont plus nombreux dans le groupe IAD.

La motivation la plus fréquemment évoquée dans le choix de l'ICSI est le désir d'avoir un enfant "biologiquement" issu du père. La principale motivation du choix de l'IAD (9 / 15) a été le coût trop élevé de l'ICSI ; 2 couples ont évoqué le taux limité de succès de l'ICSI par rapport à son coût ; 5 femmes et 2 hommes ont déclaré craindre le risque pour la santé de la femme de la répétition des ICSI ; 12 femmes ont déclaré préférer l'IAD à l'adoption en raison de leur désir d'avoir un enfant possédant leurs propres gènes.

Interrogés sur leur choix en cas d'échec de l'ICSI, 19 couples ont déclaré préférer l'IAD à l'adoption.

#### 4. Discussion

La principale différence que nous avons relevé entre les 2 groupes est le statut socio-professionnel qui est plus modeste dans le groupe qui choisit l'IAD. Les entretiens ont révélé que la plupart de ceux qui choisissent l'IAD aurait préféré l'ICSI s'ils en avaient eu les moyens financiers.

Nous considérons donc que l'insuffisance du système d'assurance américain dans le traitement de l'infertilité détermine le choix de la méthode et de son résultat : un "enfant génétique" si vous pouvez vous le payer sinon un "enfant non biologique", ou rien si vous n'en avez pas les moyens.

Il serait intéressant qu'une enquête comparable à la nôtre soit menée dans les pays où le système de santé couvre plus largement ou totalement le coût de l'assistance médicale à la procréation.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BRAVERMAN A.M. AND CORSON S.L. (1995) : Factors related to preferences in gamete donor sources. *Fertil. Steril.*, 63, 543-549.

#### Commentaires (J.C.CZYBA)

*Rappelons, avant d'aller plus loin, qu'en France l'Assistance médicale à la Procréation est prise en charge à 100% par l'Assurance maladie, au moins dans certaines limites que nous évoquerons. Les prix (sinon les coûts) sont approximativement les suivants : 20 à 25.000 F pour une ICSI (pour l'instant le même que pour la FIV sans micro-injection), soit de 4.000 à 5.000 dollars ; 2.500 F. pour un cycle de transfert d'em-*

*bryon congelé, soit environ 500 dollars ; 1.000 F pour un cycle d'IAD, soit moins de 200 dollars.*

*A ma connaissance il n'existe pas d'enquête comparable à celle que nous venons de résumer. Il est probable que la qualité de notre sécurité sociale en est la principale raison. Néanmoins nous pouvons déjà faire un certain nombre de remarques dans le registre de la réflexion des auteurs de l'article.*

*Nous avons à maintes reprises été l'objet de pressions de la part des consultants désireux de bénéficier de la technique supposée être la meilleure (FIV plutôt que IAC, ICSI plutôt que FIV) puisque la plus sophistiquée et la plus chère ; le problème du prix ne se posant pas en raison de la prise en charge à 100%. D'autre part, le choix entre ICSI et IAD ne devrait pas être offert car la loi du 29 Juillet 1994 (article L 152-7) précise que « L'assistance médicale à la procréation avec tiers donneur ne peut être pratiquée que comme ultime indication lorsque la procréation médicalement assistée à l'intérieur du couple ne peut aboutir ». L'application scrupuleuse de la loi interdirait le recours à l'IAD tant que n'est pas démontrée l'inefficacité de l'ICSI.*

*Dans certains établissements le prix de l'AMP est supérieur au niveau fixé par la sécurité sociale d'où l'obligation du versement d'un complément non remboursable. Le montant de ce complément est la raison qui pousse certains couples à s'adresser à l'hôpital public. De plus, au delà de 4 FIV, avec ou sans ICSI, l'assurance maladie n'intervient plus et le prix de l'AMP devient prohibitif pour beaucoup. Il ne serait pas sans intérêt d'évaluer la proportion des demandeurs d'IAD pour raisons financières.*

*A la fin des années 70 s'est développée une réflexion sur l'acharnement médical en matière d'AMP (« l'enfant à tout prix »). Aujourd'hui il apparaît que la médecine offre la possibilité d'avoir des « enfants à tous prix ». Les auteurs américains rappellent le désir impératif des hommes d'avoir un enfant issu de leurs gamètes, ce qui les conduit à préférer l'ICSI à l'IAD ou à l'adoption ; mais ils montrent clairement que le choix peut leur être dicté par leurs moyens financiers. Une nouvelle notion se dégage que nous nous risquons, comme les auteurs, à formuler brutalement : « un enfant génétiquement vôtre, mais cher, ou un enfant moitié génétiquement vôtre, mais relativement bon marché ».*

*L'évolution en cours de l'assurance maladie se rapproche sans doute de la situation américaine. Les psychologues chargés d'accompagner les couples en AMP devront rapidement prendre en compte une nouvelle problématique. Nous savons depuis longtemps que le budget du ménage est l'un des facteurs de la décision de procréer ; nous devons nous habituer à considérer qu'il devient, en cas d'infertilité un des facteurs intervenant dans le mode de procréer et dans la décision de recourir ou non à un tiers donneur.*

**Commentaires (J.L. CLEMENT, psychologue)**

*Suite à l'enquête rapportée par les auteurs américains et le commentaire de J.C. Czyba, il me semble que la question posée aux couples par cette équipe revêt une certaine violence ; elle est en même temps le révélateur de la pratique de ces nouveaux modes de conception qui tentent de faire croire que, malgré leurs difficultés à concevoir un enfant, les couples infertiles peuvent choisir le mode de conception de leur enfant. La violence est présente dans l'opposition entre un mode de conception intra-conjugale et une méthode palliative (IAD ou adoption). Pourquoi une équipe médicale pose-t-elle cette question aux couples ? S'agit-il seulement du coût financier ? N'est-elle pas assurée de sa réussite ? Ou bien devance-t-elle son propre échec et dans cet imbroglio, il est difficile de savoir qui est en échec et de quoi. Le postulat est le désir des êtres humains à vouloir se reproduire par eux-mêmes comme l'ont fait leurs parents avant eux (et leurs parents avant eux, etc.) dans la relation sexuelle avec toujours la présomption, et non la certitude, de la transmission du patrimoine génétique. Dans le cas de la FIV avec ou sans ICSI, le médecin se*

*place au lieu du rapport sexuel et il est censé garantir la dimension biologique. Alors pourquoi faire peser sur les couples l'éventualité de l'échec par le rappel de l'existence de méthodes palliatives si ce n'est dans le but de prévenir la déception alors que les tentatives n'ont pas encore eu lieu ?*

*Les politiques de santé diffèrent d'un pays à l'autre et échappent tant aux médecins qu'aux usagers. Je me souviens de la mauvaise humeur de ce médecin rapportant la demande d'un patient de lui établir un certificat pour le remboursement de ses frais de trajet : il aurait souhaité lui signifier par la même occasion que les couches-culottes n'étaient pas remboursées par la Sécurité Sociale ! Situation quelque peu extrême mais qui révèle sans doute une donnée dans l'investissement personnel de cet homme dans son projet d'enfant et faire un enfant est un investissement à long terme. La particularité des couples qui ont recours à une AMP quelle qu'elle soit, démontre que l'évaluation du coût financier pré-existe à la naissance de l'enfant puisque c'est avant sa conception que la machine à calculer commence à fonctionner. Toutefois, je ne voudrais pas céder à la remarque pessimiste de J.C. Czyba sur le choix d'une méthode de procréation en fonction du "budget du ménage". J'espère que la détermination des couples restera, malgré les restrictions de prises en charge par l'assurance maladie, liée à leur capacité de supporter ou non des méthodes invasives tant pour eux que pour l'embryon et que l'IAD ne soit pas transformée en pis-aller.*

•••