

# Le risque chromosomique pour un patient porteur d'une translocation t(X;2) concerne non seulement la translocation mais aussi la ségrégation XY

François VIALARD<sup>1,2</sup>, Bruno GUTHAUSER<sup>3</sup>, Marc BAILLY<sup>4</sup>, Marianne BERGERE<sup>1</sup>,  
Agnès ESCALONA<sup>1</sup>, Denise MOLINA-GOMES<sup>1</sup>, Marylise DOLLEY<sup>5</sup>, Martine ALBERT<sup>1</sup>,  
Jacqueline SELVA<sup>1,2</sup>

1Service d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique, Biologie de la Reproduction et Génétique Médicale, 3Service de Gynécologie Obstétrique CHI Poissy-Saint Germain, Poissy ; 2Unité INSERM U407, Faculté de Médecine Lyon Sud ; 4Service de Biologie de la Reproduction, 5Service de Gynécologie Obstétrique, CHG Dreux

## RÉSUMÉ

Chez un homme, les translocations impliquant les gonosomes sont le plus souvent responsables d'azoospermie ou parfois d'oligospermie, conduisant les patients à demander une AMP. Nous rapportons ici le cas d'un patient oligosperme, porteur d'une translocation 46,Y,t(X;2)(p21;p25.3) et les modalités spécifiques de prise en charge du couple avant ICSI. Après un conseil génétique, nous avons proposé une analyse chromosomique des spermatozoïdes par cytogénétique moléculaire (FISH) dans le but de connaître le mode de ségrégation de la translocation et le risque pour l'embryon et la descendance. Cette étude a montré que 34% des spermatozoïdes étaient normaux ou équilibrés pour les chromosomes étudiés. Les 66% des spermatozoïdes restant présentaient un déséquilibre lié à la translocation et/ou à des anomalies de non-disjonction des gonosomes. Devant ce résultat, une nouvelle analyse en FISH, visant à préciser les risques éventuellement accrus de non-disjonction méiotique des chromosomes X et Y, a été décidée, et sur 1000 spermatozoïdes analysés 60% seulement étaient normaux pour les gonosomes.

Le risque de déséquilibre pour la descendance concerne donc non seulement la translocation elle-même mais également les gonosomes (syndrome de Klinefelter ou Turner) par malségrégation des chromosomes sexuels. Suite à ce résultat et en raison de l'âge de la conjointe (42ans), nous avons déconseillé l'ICSI au couple au cours d'un nouveau conseil génétique

Ce cas souligne l'intérêt qu'il y a à évaluer par FISH, les conséquences d'une translocation dans les spermatozoï-

des d'un patient porteur. L'étude ne doit pas se limiter à l'étude de la translocation elle-même, mais également concerner les anomalies de non-disjonction des gonosomes, fréquentes au cours de la spermatogenèse et plus particulièrement en présence d'une translocation impliquant un gonosome.

**Mots clés :** gonosome, translocation, effet interchromosomique, FISH, spermatozoïde

Correspondance :

Dr François VIALARD - Unité INSERM U407, Faculté de Médecine Lyon Sud, 165 Chemin du grand Revoyet, 69921 Oullins - Tel 04.78.86.31.17 - Email [fvialard@hotmail.com](mailto:fvialard@hotmail.com)

## I. INTRODUCTION

La cytogénétique est un outil important dans le diagnostic des infertilités masculines depuis la découverte en 1959 [5] d'un caryotype 47,XXY chez des patients présentant un syndrome de Klinefelter. La réalisation du caryotype des individus présentant un trouble de la fertilité est aujourd'hui une pratique courante. Les premières études du caryotype de populations d'hommes infertiles ont montré que la fréquence des anomalies chromosomiques était beaucoup plus élevée dans ces populations que dans la population générale des enfants nouveaux nés [1]. Cette fréquence varie entre 2 et 20% selon la population infertile étudiée, et elle augmente avec la sévérité de l'atteinte spermatique [10], la numération des spermatozoïdes étant le paramètre le plus prédictif d'un risque d'anomalie chromosomique. Chez l'homme, les translocations impliquant les gonosomes sont le plus souvent responsables d'azoospermie ou parfois d'oligospermie [6, 7], conduisant les patients à une prise en charge en assistance médicale à la procréation (AMP). Nous rapportons ici le cas d'un patient oligosperme, porteur d'une translocation (X;2) et les modalités spécifiques du conseil génétique énoncé à ce couple avant ICSI.

## II. CAS CLINIQUE

Monsieur C, âgé de 44 ans et sa conjointe âgée de 42 ans consultent pour infertilité primaire de 2 ans. Le spermogramme montre une oligospermie variable allant de 0,5 à 5 millions/ml, associée à une asthénospermie modérée (mobilité progressive a+b = 40%) et une tératospermie modérée (20% spermatozoïdes normaux). L'examen clinique était normal ainsi que les dosages hormonaux (FSH = 5UI/l, Testostérone = 5,3 ng/ml). Le caryotype a montré une translocation **46,Y,t(X;2)(p21;p25.3)** (Figure 1). L'ensemble de ces résultats nous a conduit, après un conseil génétique, à proposer une exploration des spermatozoïdes par hybridation *in situ* fluorescente (FISH) pour appréhender le mode de ségrégation de la translocation et le risque pour la descendance. Enfin, aucune étude familiale n'a pour l'instant été entreprise pour définir le caractère hérité ou *de novo* de cette translocation.

## III. ANALYSES COMPLÉMENTAIRES

La FISH sur spermatozoïdes a été réalisée sur sperme entier. Après étalement sur lame, l'ADN des spermatozoïdes a été décondensé une minute dans une solution de soude (NaOH 3N). Les lames ont ensuite été lavées, déshydratées, puis codénaturées 4 min à 73°C avec les sondes dans un Hybrite (Vysis) et incubées à 37°C durant la nuit. Le lendemain, les lames ont été lavées à 73°C dans une solution de 0,4SSC/0,3% Igepal pendant 1mn 45s, puis à température ambiante dans une solution 2SSC/0,1% Igepal 15s, pour éliminer les hybridations non spécifiques.

Les déséquilibres méiotiques directement liés à la translocation ont été étudiés en utilisant 4 sondes marquant les centromères des chromosomes 2 (rouge), X (bleu) et Y (bleu) et les télomères de la région du bras court du chromosome 2 (vert) (Figure 2). Cette analyse a montré la

présence de 34% de spermatozoïdes normaux ou équilibrés pour les chromosomes étudiés, et 66% de spermatozoïdes présentant un déséquilibre lié à la translocation et/ou des anomalies de non-disjonction des gonosomes sur les 162 spermatozoïdes étudiés (Tableau 1 ; Figure 3). L'évaluation de la viabilité des différents types de ségrégation a été basée sur l'hypothèse qu'un embryon n'est pas viable dès lors que plus de 1% de son génome est en monosomie ou plus de 3% en trisomie. S'agissant ici d'un déséquilibre touchant l'extrémité terminale du bras court du chromosome 2, tous les déséquilibres de cette extrémité sont donc potentiellement viables. Il en est de même pour l'extrémité du bras court du chromosome X. On peut noter qu'il est habituellement possible d'évaluer ce risque sur certains sites [4] mais pour des translocations impliquant 2 autosomes. Parmi les spermatozoïdes déséquilibrés (ceux pouvant donner un syndrome de Klinefelter ou Turner inclus), 50% d'entre eux peuvent donc conduire à une grossesse potentiellement viable. Au total par cette technique, 1/3 des spermatozoïdes étaient chromosomiquement équilibrés, 1/3 présentaient un déséquilibre compatible avec une grossesse viable et 1/3 présentaient un déséquilibre incompatible avec la poursuite de la grossesse. Le risque d'avoir un enfant viable porteur d'un déséquilibre chromosomique était donc estimé à 50%.

Devant ce résultat, il a été décidé de pratiquer une nouvelle étude en FISH, de manière à préciser les risques éventuellement accrus de non-disjonction des autres chromosomes sur un plus grand nombre de spermatozoïdes (n=1000). Pour cela nous avons utilisé le centromère du chromosome 18 marqué en bleu. Nous avons également essayé de confirmer les résultats de la première étude en employant les sondes des chromosomes X et Y mais marquées respectivement en vert et rouge (Tableau 2 ; Figure 4). Les résultats confirment les aneuploïdies des gonosomes (38% *versus* 34%) mais montrent également un taux d'aneuploïdies pour le chromosome 18 de 1,25% (spermatozoïdes di ou polypléïdes exclus). Ce taux est à comparer avec celui de notre série témoin, où seulement 0,075% des spermatozoïdes sont aneuploïdes pour le chromosome 18.

## IV. DISCUSSION

Dans le cas de cette translocation (X;2), il existe donc non seulement un risque de déséquilibre lié à la translocation pour le conceptus mais également celui d'un syndrome de Klinefelter ou de Turner par malségrégation des chromosomes sexuels. Globalement, la probabilité de fécondation avec un spermatozoïde normal serait de 34%, taux auquel il faudrait soustraire les anomalies pour les autosomes. En effet, chez ce patient, il existe un taux anormalement élevé d'anomalies du chromosome 18 par rapport à une série témoin (1,25% *versus* 0,075%).

Suite à ce résultat nous avons déconseillé l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) à ce couple lors d'un nouveau conseil génétique, puisque la conjointe était trop âgée (42 ans) pour bénéficier d'un diagnostic préimplantatoire.

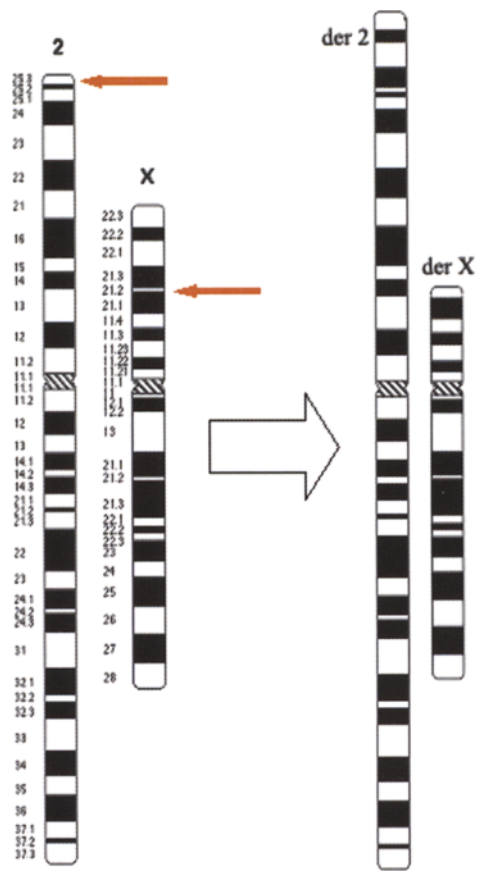


Figure 1 : Diagramme de la translocation.

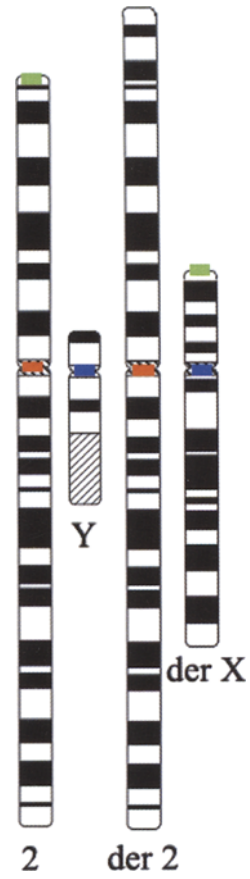
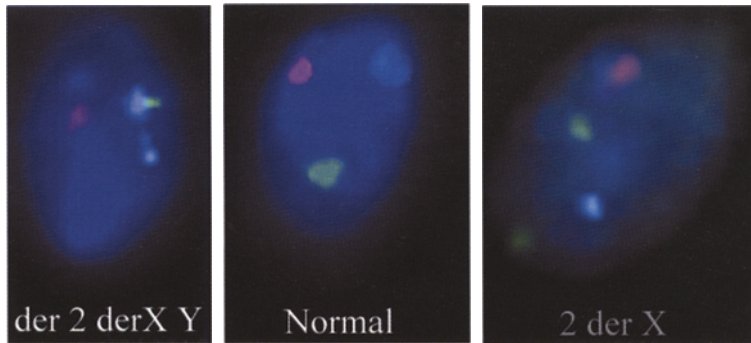
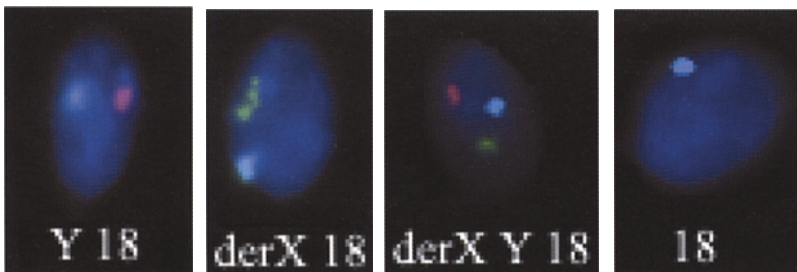


Figure 2 : Localisation des sondes pour étudier la translocation.



Centromère du chromosome 2  
 Centromère du chromosome X  
 Centromère du chromosome Y  
 Télomère du bras court du chromosome 2

Figure 3 : Spermatozoïdes en FISH avec les sondes explorant la translocation.



Centromère du chromosome Y  
 Centromère du chromosome X  
 Centromère du chromosome 18

Figure 4 : Spermatozoïdes en FISH avec les sondes des chromosomes X, Y et 18

**Tableau 1 : Résultat de la 1ère FISH sur spermatozoïdes effectuée avec les sondes étudiant la translocation.**

	Ségrégation	Configuration	Nombre	Fréquence	Diagnostic	
	Alterne	BVR	2/Y ou der2/derX	55	34%	Normal ou équilibré
Adjacente 1		BR	2 + der X	17	10,5%	Déséquilibrée viable
		BVVR	Y + der 2	21	13%	Déséquilibrée viable
Adjacente 2		BBV	Y + der X	15	9%	Non viable
		VRR	2 + der 2	14	8,5%	Non viable
3:1		BRRV	Y + 2 + der 2	1	0,5%	Non viable
		BV	X	10	6%	Non viable
		BBVR	Y+derX +der2	5	3%	Klinefelter
		VR	2	15	9%	Turner
		BBVVR	Y+derX+2	1	0,5%	Déséquilibrée viable
		R	der2	3	2%	Déséquilibrée viable
		BVVRR	derX+2+der2	1	0,5%	Non viable
		B	Y	2	1%	Non viable
	Autres			2	2%	Non viable

B : Centromère des chromosomes X et Y ; V : Télomère du bras court du chromosome 2 ; R : Centromère du chromosome 2.

**Tableau 2 : Résultat de la 2<sup>ème</sup> FISH sur spermatozoïdes effectuée avec les sondes des chromosomes X, Y et 18.**

	VB	RB	BVR	B	VBB ou RBB	Autres
Configuration	X 18	Y 18	XY18	18		
Nombre	308	308	234	161	13	14
Fréquence	59,35%		38,05%		1,25%	1,35%

B : Centromère du chromosome 18 ; V : Centromère du chromosome X ; R : Centromère du chromosome Y

Ce cas souligne l'intérêt d'étudier par FISH les conséquences d'une translocation sur les spermatozoïdes de patients porteurs d'un tel remaniement chromosomique. L'étude ne doit pas se limiter à l'étude de la translocation elle-même, mais elle doit également évaluer les anomalies de non-disjonction des autres chromosomes et en particulier des gonosomes, anomalies fréquentes au cours de la spermatogenèse et plus particulièrement en présence d'une translocation impliquant un gonosome. Depuis de très nombreuses années, l'hypothèse d'un effet interchromosomique pour un remaniement équilibré a été évoquée, c'est-à-dire un risque concernant les chromosomes non impliqués dans le remaniement [9]. Cet effet se traduit par exemple par l'augmentation de la prévalence des trisomies 21 libre et homogène dans la descendance des patients porteurs d'une translocation [2]. Il apparaît également évident que dans ce type de translocation, le simple fait d'avoir un des gonosomes impliqués dans la translocation influe sur les mécanismes de mise en place de la vésicule sexuelle. Il est admis depuis longtemps que dans ces cas de translocation, le quadrivalent formé au stade pachytène gêne la formation de la vésicule sexuelle [3] et donc à fortiori la ségrégation éventuelle des chromosomes X et Y.

Enfin, il semble important de déterminer de façon consensuelle le nombre de spermatozoïdes à étudier avant un conseil génétique dans ces situations à taux d'anomalies élevés. Il est bien évident que l'observation de 100 spermatozoïdes n'est pas satisfaisante mais il est parfois impossible d'étudier un grand nombre lorsque l'oligospermie est très sévère et que peu de spermatozoïdes sont disponibles pour l'analyse. De plus cette technique est très consommatrice de temps puisque, dans le cas présent, l'analyse de 162 spermatozoïdes pour la ségrégation des chromosomes impliqués dans la translocation et de 1 000 autres pour les gonosomes et un autosome non impliqué dans le remaniement ont nécessité deux après midi d'interprétation. Ceci nous a permis de donner rapidement un conseil génétique en raison du fort taux d'anomalies chromosomiques et de réorienter le couple vers une autre approche. La question est de savoir s'il est indispensable de compter plus de 10 000 spermatozoïdes comme le recommandent certains pour donner un conseil génétique [8] ou si l'analyse de moins de 200 spermatozoïdes est suffisante pour effectuer un tel conseil, dès lors que les taux d'anomalies sont importants, ce qui est souvent le cas dans les translocations réciproques. La lourdeur d'une analyse de 10 000 spermatozoïdes, voire son impossibilité dans certains cas, rend cette technique inaccessible en pratique à bien des patients.

## V. CONCLUSION

**Ce cas souligne l'importance, dans le cas d'un conseil génétique pour translocation équilibrée chez l'homme, de déterminer le taux d'anomalies dont sont porteurs les spermatozoïdes. Cette étude ne doit pas se limiter uniquement à la ségrégation de la translocation elle-même mais également à celle des gonosomes qui peut être très perturbée lors de la méiose masculine des**

**Sujets porteurs d'un remaniement chromosomique. Un consensus devra également être recherché pour savoir quel doit être le nombre minimum de spermatozoïdes étudiés pour apprécier le mode préférentiel de ségrégation spermatique d'une translocation donnée. Ceci nous permettra de préciser les chances de grossesses du couple, mais également d'évaluer le risque d'avoir un enfant porteur d'un déséquilibre chromosomique viable à terme. En effet, si la réalisation d'un caryotype prénatal est possible, le traumatisme lié à une éventuelle interruption médicale de grossesse chez ces couples dans les cas de remaniement déséquilibré viable (hors syndrome de Turner et de Klinefelter), ne doit pas être sous-estimé et l'information la plus précise possible doit être apportée avant toute prise en charge en AMP. Le diagnostic préimplantatoire est, s'il est possible, la méthode de choix dans ces situations.**

## REFERENCES

1. CHANDLEY A.C. : The chromosomal basis of human infertility. Br. Med. Bull., 1979, 35 : 181-186.
2. FORABOSCO A., DUTRILLAUX B., TONI G., LEJEUNE J. : Enfant avec une trisomie 21 libre et translocation t(14q22q) maternelle. Ann. Genet., 1973, 16 : 57-59.
3. GABRIEL-ROBEZ O., RATOMPONINIRA C., DUTRILLAUX B., CARRE-PIGEON F., RUMPLER Y. : Meiotic association between the XY chromosomes and the autosomal quadrivalent of a reciprocal translocation in two infertile men, 46,XY,t(19;22) and 46,XY,t(17;21). Cytogenet. Cell. Genet., 1986, 43 : 154-160.
4. [https://hcforum.imag.fr/H\\_A/index.html](https://hcforum.imag.fr/H_A/index.html).
5. JACOBS P.A., STRONG J.A. : A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. Nature, 1959, 183 : 302-303.
6. MATSUDA T., HAYASHIH K., NONOMURA M., YAMAMOTO S., YOSHIDA O. : Azoospermic male with a balanced Y-autosome translocation. Urol. Int., 1989, 44 : 43-46.
7. MATTEI M.G., MATTEI J.F., AYME S., GIRAUD F. : X-autosome translocations : cytogenetic characteristics and their consequences. Hum. Genet., 1982, 61 : 295-309.
8. MOREL F., DOUET-GUILBERT N., LE BRIS M.J. et al. : Meiotic segregation of translocations during male gametogenesis. Int. J. Androl., 2004, 27 : 200-212.
9. PELLESTOR F., IMBERT I., ANDREO B., LEFORT G. : Study of the occurrence of interchromosomal effect in spermatozoa of chromosomal rearrangement carriers by fluorescence in situ hybridization and primed in situ labelling techniques. Hum. Reprod., 2001, 16 : 1155-1164.
10. VINCENT M.C., DAUDIN M., DE MAS P. et al. : Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts : a 25-year experience. J. Androl., 2002, 23 : 18-22 ; discussion 44-45.

*Manuscrit reçu : mai 2005 ; accepté juin 2005.*

## ABSTRACT

The chromosomal risk for a patient with a t(X;2) translocation concerns not only the translocation but also XY disjunction

François VIALARD, Bruno GUTHAUSER, Marc BAILLY, Marianne BERGERE, Agnès ESCALONA, Denise MOLINA-GOMES, Marylise DOLLEY, Martine ALBERT, Jacqueline SELVA

In men, translocations involving sex chromosomes usually result in azoospermia or sometimes oligospermia. We report the case of a man with oligospermia with a 46,Y,t(X;2)(p21;p25.3) translocation and the specific modalities of management of the couple before ICSI. After genetic counselling, we proposed spermatozoa chromosomal analysis using FISH to evaluate the mode of segregation of the translocation and the risk for the embryo and descendants.

This study showed that 34% of spermatozoa were normal or balanced for the chromosomes studied, and 66% of spermatozoa presented a chromosome imbalance related to the translocation and/or involving X and Y chromosome non-disjunction. In view of this result, we decided to perform another FISH analysis to define the increased risk related to the non-disjunction of X and Y chromosomes. Only 60% of 1,000 spermatozoa were normal for X and Y. The chromosome risk for the offspring is not limited to the translocation, as the risk of Klinefelter and Turner syndrome is also increased. In view of these results and the woman's age (42 years old), we advised the couple against ICSI at another genetic counselling session.

This case illustrates the value of spermatozoa FISH analysis to evaluate the consequences of a translocation on spermatogenesis. The study should not be limited to the translocation alone, but should also evaluate anomalies of non-disjunction of sex chromosomes that are frequent during normal spermatogenesis, but the risk increases in the case of translocations, especially involving the sex chromosomes.

**Keys words:** sex chromosomes, translocation, interchromosomal effect, FISH, spermatozoa