

De l'étude des gènes de l'infertilité à la génétique des populations

F. Vialard · M. Albert

© Springer-Verlag 2009

Récemment, dans une première étude, Dieterich et al. [1] ont démontré que des patients, homozygotes pour la mutation *c.144delC* du gène de l'Aurora kinase C, étaient infertiles et présentaient le syndrome de macrocéphalie spermatique, caractérisé par la présence dans l'éjaculat de plus de 95 % de spermatozoïdes macrocéphales et multi-flagellés. Dans un deuxième temps [2], avec la collaboration de différentes équipes françaises et maghrébines, ils ont pu démontrer que cette mutation avait une fréquence supérieure à 2 % dans la population générale d'origine maghrébine, et que, si elle était importante pour la spermatogenèse, elle n'avait aucun effet sur l'ovogenèse. Au total, dans cette population, un individu masculin sur 10 000 était probablement homozygote pour cette mutation. Cela fait de ce syndrome l'un des plus fréquents dans la population maghrébine, que celle-ci soit nord-africaine ou française, population avec un très fort taux de consanguinité.

Peu de mutations récessives et délétères ont été retrouvées avec une telle prévalence dans des populations générales. À titre d'exemple, on peut citer les mutations du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) ou *ABCC7* (*atp-binding cassette subfamily C member 7*), avec une prévalence de 1/25 à 1/40 des individus hétérozygotes dans la population caucasienne et la mutation sur l'exon 6 de la β -globine (*p.G6V*), avec une prévalence de 1/5 à 1/10 dans la population d'Afrique Noire.

En l'absence de protéine CFTR fonctionnelle au niveau épithélial, la sueur est anormalement salée et les sécrétions muqueuses anormalement visqueuses. Cela entraîne une atteinte chronique, habituellement progressive, avec des manifestations concernant l'appareil respiratoire, le pancréas et plus rarement l'intestin ou le foie.

La mutation *p.G6V* est à l'origine de l'hémoglobine S, hémoglobine qui entraîne une diminution importante des propriétés de déformation des globules rouges. À l'état homozygote, cela est à l'origine d'une maladie hémolytique chronique susceptible de trois types d'accidents aigus surajoutés : anémies graves, infections bactériennes graves et accidents ischémiques vaso-occlusifs.

Pour expliquer une telle prévalence de ces mutations, l'hypothèse d'un gain fonctionnel avait été émise. Cela a été confirmé par la suite par l'identification d'un mécanisme de résistance des individus CFTR hétérozygotes pour les infections aux salmonelles [3] et par un mécanisme de résistance des patients porteurs de la mutation *p.G6V* de la β -globine au *Plasmodium falciparum* [4].

Quelles sont donc les hypothèses qui pourraient expliquer que les individus hétérozygotes pour la mutation *c.144delC* du gène de l'Aurora kinase C soient aussi nombreux dans la population générale d'Afrique du Nord ? En étudiant les propriétés de l'Aurora kinase C et de ses inhibiteurs, l'hypothèse d'une résistance à différents types de cancers pourrait être avancée, la diminution de l'activité des Aurora kinases étant actuellement à l'étude pour des traitements anticancéreux [5].

Parallèlement, l'étude des différentes populations de cette région a permis à Dieterich et al. de dater l'apparition de cette mutation vers le VII^e siècle de notre ère. Cette mutation est donc récente et a eu une expansion extrêmement rapide dans le Maghreb, expansion d'autant plus rapide en raison de la forte endogamie de cette population. Cela renforce l'hypothèse d'un gain sélectif des patients hétérozygotes pour une telle mutation. À titre d'exemple, la mutation *deltaF508* est apparue, il y a plus de 20 000 ans [6], et la mutation *p.G6V*, il y a environ 3 à 4 000 ans [7].

Au total, de nombreuses interrogations subsistent, à l'heure actuelle, pour expliquer la survenue et la pérennisation de cette mutation dans la population générale d'Afrique du Nord, et cela constituera certainement un des objectifs des prochains travaux de l'équipe de Pierre Ray.

Il est tout de même intéressant de constater que l'étude des gènes de l'infertilité semble être une source précieuse d'informations pour la génétique des populations. L'exemple de la mutation de l'Aurora kinase C vient confirmer

F. Vialard (✉)
CHI Poissy-Saint-Germain-en-Laye, 10, rue du Champ-Gaillard,
BP 3082, F-78303 Poissy cedex, France
e-mail : fvialard@hotmail.com

M. Albert
EA 2493, UVSQ, Versailles, France

cette hypothèse et s'ajoute aux connaissances importantes déjà apportées par l'étude du gène *CFTR*, mais également des délétions du chromosome Y. En effet, la grande variabilité phénotypique des mutations du gène *CFTR* fait toujours l'objet de très nombreux travaux de recherche. Quant à l'étude des délétions du chromosome Y, elle constitue aussi un enjeu important pour la recherche, notamment pour expliquer pourquoi certaines délétions sont associées à un phénotype normal et d'autres à des azoospermies, avec absence totale de spermatozoïdes dans l'éjaculat [8,9].

Parallèlement, de très nombreux travaux de recherche tendent à démontrer qu'il existerait des facteurs génétiques de prédisposition à l'infertilité. Ces travaux ont déterminé la fréquence de différents polymorphismes génétiques dans des populations de patients infertiles, et ils l'ont comparée à celle de populations témoins [10,11]. De plus, il semble que des polymorphismes sur des gènes ubiquitaires, comme des cytokines, pourraient avoir un effet sur la qualité et la quantité de la production spermatique [12]. Or, le nombre de polymorphismes identifiés dans l'espèce humaine dépasse, aujourd'hui, les trois millions, et il est raisonnable d'envisager dans un avenir proche l'utilisation des puces pangénomiques pour pouvoir tous les analyser. Cela pourrait permettre de définir, selon les profils génétiques, la prédisposition d'une personne à être infertile. L'hypothèse de la découverte de populations plus ou moins sensibles à l'effet de ces polymorphismes est donc très probable et confirme l'intérêt de ces études pour appréhender les différents mécanismes d'évolution de la population humaine.

Enfin, l'impact de l'environnement sur la gamétogenèse représente, bien sûr, un autre sujet préoccupant, et la connaissance de ces mécanismes permettrait peut-être d'enrayer la diminution de la qualité du sperme constatée notamment dans les pays très développés.

L'étude de l'infertilité est donc une étape essentielle pour connaître l'évolution de certaines populations, mais aussi pour comprendre et identifier les mécanismes à l'origine du déclin « procréatif » de l'espèce humaine.

Références

1. Dieterich K, Soto Rifo R, Faure AK, et al (2007) Homozygous mutation of *AURKC* yields large-headed polyploid spermatozoa and causes male infertility. *Nat Genet* 39(5):661–665
2. Dieterich K, Zouari R, Harbuz R, et al (2009) The Aurora kinase *C c.144delC* mutation causes meiosis I arrest in men and is frequent in the North African population. *Hum Mol Genet* 18(7):1301–1309
3. Pier GB, Grout M, Zaidi T, et al (1998) *Salmonella typhi* uses CFTR to enter intestinal epithelial cells. *Nature* 393(6680):79–82
4. Pasvol G, Weatherall DJ, Wilson RJ (1978) Cellular mechanism for the protective effect of haemoglobin S against *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 274(5672):701–703
5. Gautschi O, Heighway J, Mack PC, et al (2008) Aurora kinases as anticancer drug targets. *Clin Cancer Res* 14(6):1639–1648
6. Wiuf C (2001) Do delta F508 heterozygotes have a selective advantage? *Genet Res* 78(1):41–47
7. Nagel RL, Fleming AF (1992) Genetic epidemiology of the beta s gene. *Baillieres Clin Haematol* 5(2):331–365
8. McElreavey K, Ravel C, Chantot-Bastaraud S, Siffroi JP (2006) Y chromosome variants and male reproductive function. *Int J Androl* 29(1):298–303 ; Discussion 304–306
9. Yang Y, Ma M, Li L, et al (2008) Y chromosome haplogroups may confer susceptibility to partial AZFc deletions and deletion effect on spermatogenesis impairment. *Hum Reprod* 23(9):2167–2172
10. Zalata AA, Hassan AH, Nada HA, et al (2008) Follicle-stimulating hormone receptor polymorphism and seminal anti-Mullerian hormone in fertile and infertile men. *Andrologia* 40(6): 392–397
11. Wang W, Lu N, Xia Y, et al (2009) FAS and FASLG polymorphisms and susceptibility to idiopathic azoospermia or severe oligozoospermia. *Reprod Biomed Online* 18(1):141–147
12. Tronchon V, Vialard F, El Sirkasi M, et al (2008) Tumor necrosis factor-alpha -308 polymorphism in infertile men with altered sperm production or motility. *Hum Reprod* 23(12):2858–2866