

Génétique et Infertilité masculine : données actuelles

Ethel SZERMAN

Département Génétique et Reproduction, CHU Côte de Nacre, Caen

RESUME

L'Injection intracytoplasmique (ICSI) et les prélèvements testiculaires (TESE) ont révolutionné les pratiques et les traitements de l'infertilité masculine en introduisant le risque d'augmenter la fréquence des anomalies génétiques chez la descendance. Il est donc nécessaire d'évaluer ces risques et leurs conséquences quand une ICSI est pratiquée pour un homme infertile. Un certain nombre d'analyses au niveau du caryotype ou des gènes doivent être pratiquées pour dépister certains défauts génétiques responsables de l'infertilité. En particulier, la recherche de microdélétions du chromosome Y doit être effectuée afin d'évaluer le risque qu'un père transmette à son fils le même problème d'infertilité. Le couple peut alors profiter du conseil génétique avant de décider d'une procréation par ICSI.

I. INTRODUCTION

Les anomalies génétiques responsables de troubles de la reproduction chez l'homme sont des découvertes récentes. Elles ne représentent qu'une faible proportion de patients infertiles [6] (5,8% d'anomalies chromosomiques trouvées dans une série de 9766 patients infertiles soit 4,2% sur les chromosomes sexuels et 1,5% sur les autosomes).

Le développement de l'ICSI (intra-cytoplasmique sperm injection) a bouleversé les pensées dans le domaine de l'infertilité masculine, permettant des conceptions chez des hommes qui auparavant étaient considérés comme stériles, mais en augmentant le risque de transmission d'anomalies génétiques à la descendance [6, 12, 15]. L'introduction de cette technique et le développement des prélèvements de spermatozoïdes épидидymaires ou testiculaires (TESE) imposent donc des examens génétiques approfondis chez ces patients présentant une spermatogénèse profondément altérée avec d'une part, l'examen du caryotype, d'autre part des analyses plus fines au niveau des gènes. Ces examens permettent d'évaluer le risque de conception d'un enfant anormal soit par la transmission d'une anomalie génétique portée par un chromosome altéré, soit par une mutation *de novo*.

La situation des connaissances actuelles en terme de génétique de l'infertilité masculine peut être résumée en quelques grandes lignes permettant de définir la liste des examens actuellement disponibles pour dépister les anomalies génétiques les plus courantes tant sur le plan du caryotype que des gènes.

Mots clés : infertilité masculine, anomalie chromosomique, Y chromosome, microdélétion

Correspondance :

Dr Ethel Szerman - Spermologie CECOS, Département Génétique et Reproduction, CHU côte de Nacre, 14033 CAEN Cedex. Tel 02.31.06.45.55 - Fax 02.31.06.45.08 - Email szerman-e@chu-caen.fr

II. LES CAUSES GÉNÉTIQUES D'INFERTILITÉ MASCULINE

Les facteurs génétiques de l'infertilité masculine peuvent être autosomiques ou gonosomiques, chromosomiques ou géniques.

1. Causes génétiques autosomiques

a) Anomalies chromosomiques

- **Translocations Robertsoniennes.** Elles représentent 1/1000 naissances. La translocation Robertsonienne t (13q-14q) est la plus importante chez les hommes infertiles, se traduisant par des anomalies de la spermatogenèse. Elle est responsable d'avortement par anomalies des premières divisions de l'embryon. Le recours au diagnostic pré-implantatoire peut être nécessaire [5].

- **Anomalies chromosomiques structurales** responsables d'azoospermie, oligozoospermie, mais aussi de fausses couches très précoces. Ces anomalies touchent certains chromosomes, en particulier les chromosomes 9, 15 et 22. Il peut s'agir de translocation réciproque, d'inversion péri-centrique, ou d'inversion paracentrique [17].

Les mécanismes exacts par lesquels les anomalies chromosomiques induisent une infertilité ne sont pas toujours éclaircis.

b) Anomalies géniques

Une anomalie génique peut être simple ou multiple, porter sur une grande partie de gène ou être ponctuelle, elle peut être acquise ou résulter d'une nouvelle mutation, elle peut être dominante ou récessive. Dans les cas d'infertilité masculine on en a recensé plusieurs :

- **Anomalie du gène CFTR.** L'absence congénitale des canaux déférents (ABCD) est une cause fréquente d'infertilité masculine associée à des mutations du gène CFTR (25% des azoospermies excrétoires), si bien que cette pathologie est considérée comme une forme incomplète de mucoviscidose [3]. Dans une étude multicentrique réalisée en France, 137 mutations différentes ont été décrites : DF508/5T (35%), DF508/autre mutation (30%) et 5T/autres mutations (17%) [2]. Une recherche de mutation est indispensable chez la femme d'un homme atteint afin d'évaluer le risque de transmission à l'enfant.

- **Immobilité ciliaire ou syndrome de Kartagener.** Quand un des nombreux gènes participant à l'élaboration des bras de dynéine, des cils et du flagelle du spermatozoïde, est muté, cela se traduit par le syndrome «des spermatozoïdes glissants». C'est une anomalie autosomique récessive. L'ICSI donne de bons résultats dans cette indication [22].

2. Causes génétiques gonosomiques

a) Anomalies chromosomiques

- **Syndrome de Klinefelter.** Il touche 1 homme sur 500. Le caryotype est soit 47/XXY dans 90% des cas, soit 46XY/XXY mosaïque. Les sujets présentent une azoospermie ou une oligospermie, mais peuvent procréer avec une ICSI, des spermatozoïdes haploïdes pouvant être produits. Des grossesses ont été rapportées [14]. Un diagnostic pré-implantatoire est cependant conseillé.

- **Syndrome XYY.** Il touche 1 à 4 hommes sur 1000, mais n'est pas responsable d'infertilités.

b) Anomalies géniques

- **Anomalies des récepteurs aux androgènes.** Il s'agit d'une transmission héréditaire liée à l'X, le gène muté étant situé sur Xq11-q12 entraînant une insensibilité aux androgènes qui peut se traduire par des phénotypes très différents. Cette anomalie est très rare dans l'infertilité masculine [1].

- **Dysplasie olfacto-génitale de Kallmann de Morsier.** Il s'agit également d'une transmission héréditaire liée à l'X, le gène muté étant situé sur Xp22.3. Le déficit gonadotrope peut être traité par une thérapie hormonale.

III. LE CHROMOSOME Y ET L'INFERTILITÉ MASCULINE

En 1976 Tiepolo et Zuffardi [18] ont mis en évidence chez des patients azoospermes la présence d'une délétion étendue du bras long du chromosome Y visible sur le caryotype, suggérant l'existence d'un facteur AZF (azoospermic factor), responsable de l'infertilité. Par la suite, l'établissement de la carte du chromosome Y [20] a permis, en utilisant des marqueurs anonymes STs (Sequence Tagged site), de mettre en évidence des délétions interstitielles chez des patients présentant des degrés divers dans l'altération de la spermatogenèse. Depuis 1994, de nombreuses études associant l'analyse moléculaire du chromosome Y aux dossiers cliniques ont été effectuées. Suivant les auteurs, la fréquence des délétions varie de 0,4 à 55,5% [4, 10, 13] indiquant que les critères de sélection clinique des patients et peut être les techniques employées influencent les taux de microdélétions rencontrés. Des recommandations ont été établies au niveau de l'Académie Européenne d'Andrologie (EAA) pour harmoniser les pratiques [16].

Nous rapportons dans le Tableau 1 les résultats des recherches de microdélétions du chromosome Y effectuées dans notre centre chez 297 patients infertiles candidats à une ICSI pour lesquels la numération des spermatozoïdes est inférieure à $5 \times 10^6/\text{ml}$. La fréquence globale des délétions est de 5% avec une incidence de 10,3% pour les patients azoospermes et 4,6% pour la totalité des patients oligospermes.

Tableau 1 : Microdélétions du chromosome Y chez 297 patients candidats à une ICSI au CHU de CAEN (1997-2001).

Nombre de patients	Classification	Numération de spermatozoïdes (x 10 ⁶ /ml)	Taux de microdélétion (%)
21	Azoospermie obstructive	0	0/21
58	Azoospermie non obstructive	0	6/58 (10,3)
120	Oligospermie sévère	< 1	9/120 (7,5)
98	Oligospermie modérée	1 - 5	1/98 (1)
297	Total		16/297 (5)

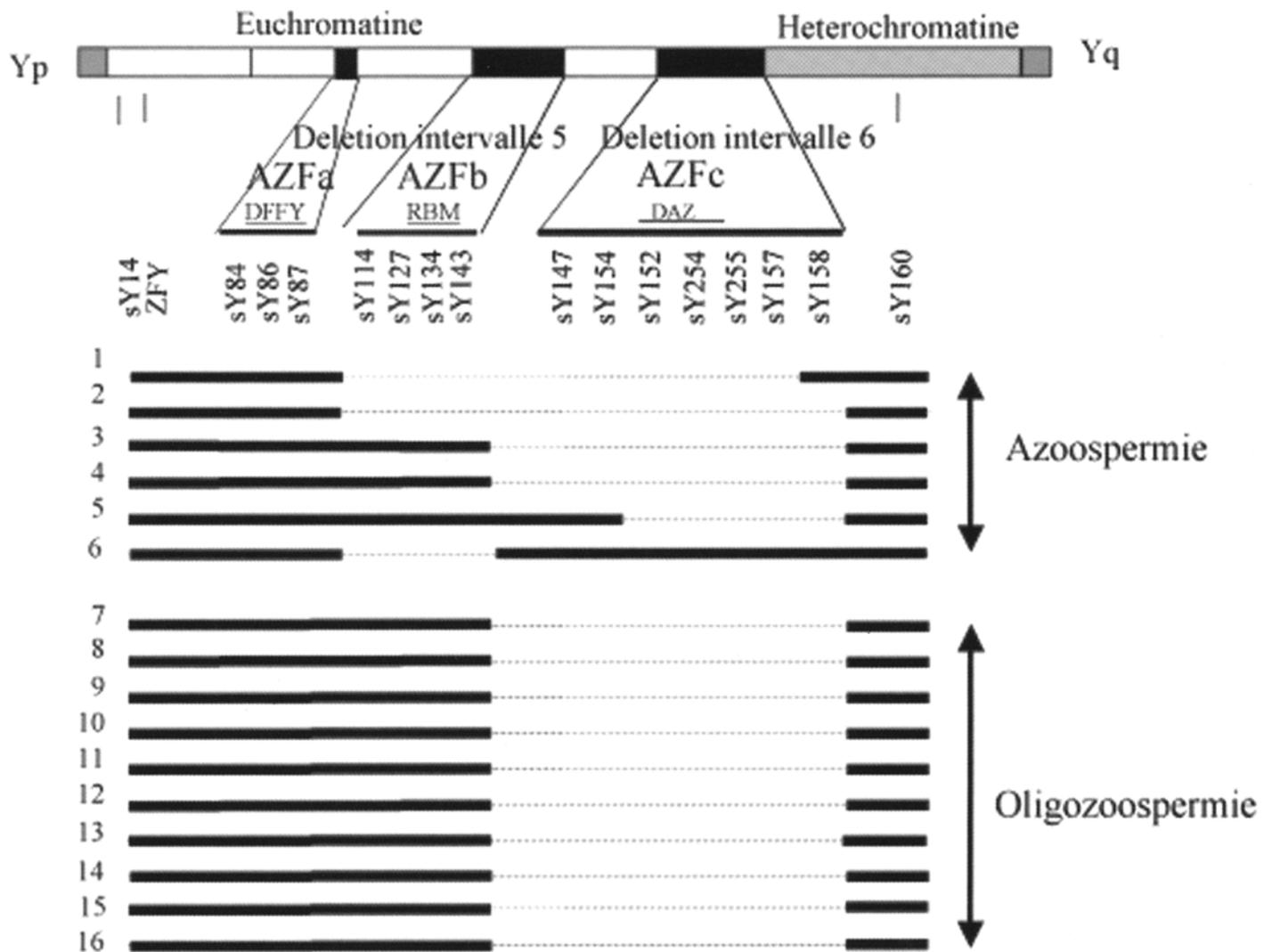


Figure 1 : Représentation schématique du chromosome Y montrant les trois régions AZF : AZFa, AZFb et AZFc.

Les Séquences anonymes spécifiques (STs) utilisées dans le protocole de recherches de microdélétions sont indiqués ainsi que la position de certains gènes candidats. Les patients présentant une azoospermie sont numérotés de 1 à 6. Les patients présentant une oligospermie sont numérotés de 7 à 16. Les traits continus indiquent une amplification, les traits pointillés, l'absence d'amplification des STs considérées.

Parmi ces délétions, trois régions non chevauchantes du bras long du chromosome Y dénommées AZFa, AZFb, AZFc ont été identifiées [21] chez des patients présentant une azoospermie ou une oligospermie sévère. En règle générale la corrélation génotype/phénotype est fonction de la localisation de la microdélétion si celle-ci est complète dans la région considérée [20]. Les délétions AZFa sont les moins fréquentes (1-5%) et sont associées à une absence de cellules de la lignée germinale, syndrome SCO (Sertoli Cell Only) alors que les délétions AZFb sont associées à un arrêt de la maturation des cellules germinales. Les délétions AZFc sont les plus courantes, elles sont rencontrées aussi bien chez des patients présentant une azoospermie qu'une oligospermie sévère. Nous avons retrouvé cette hétérogénéité dans notre série de 16 patients présentant une microdélétion (Figure 1). Dans chaque région, des gènes candidats (DBY, DFFRY pour AZFa; RBM pour AZFb et DAZ pour AZFc) ont été proposés [7, 8, 11].

IV. CONCLUSION

Ainsi on trouve des causes génétiques à de nombreux cas de stérilités dites idiopathiques quand l'origine de l'altération spermatique n'est pas expliquée par les critères andrologiques connus [9, 12]. L'ICSI permet à des patients auparavant considérés comme stériles d'avoir une descendance. Grâce au développement de cette technique d'aide médicale à la procréation, les centres ont développé ces dernières années à la fois les recherches des causes d'infertilité et l'étude de leurs mécanismes. L'évolution des découvertes en génétique conduit à penser qu'avec la connaissance complète du génome humain, les mécanismes moléculaires de la signalisation génique seront de mieux en mieux compris et sans doute de nouvelles pathologies seront expliquées tels que la cryptorchidie [19], le varicocèle, des anomalies de la méiose.... L'utilisation de modèles animaux permet par des expériences de transgénèse d'inactiver ou de surexprimer certains gènes et de fabriquer des animaux stériles. Il est ainsi possible de différencier l'action de ces gènes sur l'une des différentes étapes de la spermatogénèse ou de la spermiogénèse.

REFERENCES

- BRINKMANN A.O. : Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2001, 179 : 105-109.
- CLAUSTRES M. : Les génotypes responsables de mucoviscidose ou d'absence bilatérale des canaux déférents ABCD. *Andrologie*, 2001, 11 : 195-203.
- DAUDIN M., BIETH E., BUJAN L., et al. : Congenital bilateral absence of the vas deferens : clinical characteristics, biological parameters, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations, and implications for genetic counselling. *Fertil. Steril.*, 2000, 74 : 1164-1174.
- FORESTA C., FERLIN A., GAROLLA A. et al. : High frequency of well-defined Y-chromosome deletions in idiopathic Sertoli cell-only syndrome. *Hum. Reprod.*, 1998, 13 : 302-307.
- FRYDMAN N., ROMANA S., LE LORC'H M. et al. : Assisting reproduction of infertile men carrying a Robertsonian translocation. *Hum. Reprod.*, 2001, 16 : 2274- 2277.
- JOHNSON M.D. : Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility : recommendations for genetic counselling and screening. *Fertil. Steril.*, 1998, 70 : 397-411.
- LAHN B.T., PAGE D.C. : Functional coherence of the human Y chromosome. *Science*, 1997, 278 : 675-680.
- MA K., MALLIDIS C., BHASIN S. : The role of Y chromosome deletions in male infertility. *Eur. J. Endocrinol.*, 2000, 142 : 418-430.
- MARMAR J.L. : The diagnosis and treatment of male infertility in the new millennium. *Int. J. Fertil. Womens Med.*, 2001, 46 : 116-136.
- MAURER B., SIMONI M. : Y chromosome microdeletion screening in infertile men. *J. Endocrinol. Invest.*, 2000, 23 : 664-670.
- MC ELREADEY K., KRAUSZ C. : Sex chromosome genetics '99 Male infertility and the Y chromosome. *Am. J. Hum. Genet.*, 1999, 64 : 928-933.
- McELREAVEY K., KRAUSZ C., PATRAT C., FELLOUS M. : Infertilité masculine et les microdélétions du chromosome Y. *Gynécol. Obstét. Fertil.*, 2002, 30 : 405-412.
- REIJO R., ALAGAPPAN R.K., PATRIZIO P., PAGE D.C. : Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y-chromosome. *Lancet*, 1996, 347 : 1290-1293.
- REUBINOFF B.E., ABELIOVICH D.A., WERNER M. et al. : A birth in non-mosaic Klinefelter's syndrome after fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation diagnosis. *Hum. Reprod.*, 1998, 13 : 1887-1892.
- SIFFROI J.-P., LE BOURHIS C., KRAUSZ C. et al. : Infertilité masculine : des anomalies moléculaires aux possibilités thérapeutiques. *Médecine/Sciences*, 2000, 16 : 307-315.
- SIMONI M. : Molecular diagnosis of Y chromosome microdeletions in Europe : state-of-the-art and quality control. *Hum. Reprod.*, 2001, 16 : 402-409.
- TESTART J., GAUTIER E., BRAMI C., et al. : Intracytoplasmic sperm injection in infertile patients with structural chromosome abnormalities. *Hum. Reprod.*, 1996, 11 : 2609-2612.
- TIEPOLO L., ZUFFARDI O. : Localization of factors controlling spermatogenesis in the non fluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum. Genet.*, 1976, 34 : 119-124.
- TOMBOC M., LEE P.A., MITWALLY M. et al. : Insulin-like 3/Relaxin-like factor gene mutations are associated with cryptorchidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85 : 4013-4018.
- VOGT P.H., AFFARA N., DAVEY P. et al. : Report of the third workshop on Y chromosome mapping 1997. *Cytogenet. Cell Genet.*, 1997, 79 : 1-20.
- VOGT P.H., EDELMANN A., KIRSCH S. et al. : Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different

subregions in Yq11. Hum. Mol. Genet., 1996, 5 : 933-943.

22. WOLF J.P., FENEUX D., ESCALIER D. et al. : Pregnancy after subzonal insemination with spermatozoa lacking dynein arms. J. Reprod. Fertil., 1993, 97 : 487-492.

ABSTRACT

Genetic basis of male infertility: Current data

Ethel SZERMAN

Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and testicular biopsies (TESE) have revolutionized the treatment of male infertility, introducing a risk of an increased frequency of genetic defects in the offspring. These risks and their consequences must therefore be evaluated when proposing ICSI to an infertile man. Karyotype and molecular analysis should be performed to detect any genetic defects responsible for male infertility. Y microdeletion screening is important, not only to define the aetiology of spermatogenic failure, but also to provide information allowing a more appropriate management of both the infertile male and his future male child. Genetic counselling is then advised before deciding to attempt ICSI.

Key-Words: *male Infertility, chromosomal abnormality, Y chromosome, microdeletion*