

Anomalies génétiques de la spermatogenèse

D. MESCHEDE

Institute of Human Genetics of the University, Vesaliusweg 12-14, D-48149 Münster, Germany

RÉSUMÉ

Le rôle important des anomalies génétiques responsables d'infertilité masculine est de plus en plus clairement reconnu. Des progrès considérables ont été réalisés aux cours des dernières années aussi bien dans la description clinique des formes génétiques d'infertilité masculine que dans la recherche des gènes responsables et de leurs mutations. Nous présentons une revue des connaissances actuelles concernant les anomalies génétiques régulièrement responsables d'infertilité masculine.

Mots clés : anomalies chromosomiques, infertilité familiale, génétique, maladies monogéniques, spermatogenèse.

La microinjection intra-cytoplasmique est utilisée en pratique clinique comme une approche thérapeutique des troubles sévères de la spermatogenèse depuis presque une dizaine d'année. Parallèlement à cette nouvelle forme de traitement, un intérêt croissant s'est développé en ce qui concerne les bases génétiques de l'infertilité masculine. Alors que le séquençage du génome humain progresse jusqu'à être prochainement complet, nous sommes encore loin d'une compréhension extensive de la génétique de l'infertilité humaine. Néanmoins, des progrès considérables ont eu lieu dans la génétique en andrologie et les résultats les plus pertinents sont passés en revue ci-dessous.

Les aberrations du nombre ou de la structure des chromosomes sont les causes génétiques les plus connues de déficit de la spermatogenèse. Leur prévalence est d'environ 14% chez les sujets azoospermiques et 5% chez les sujets oligospermiques [16]. Parmi les patients azoospermiques, les caryotypes 47,XXY prédominent, alors que la plupart des patients oligospermiques ayant une anomalie du caryotype sont porteurs d'anomalies de structure comme des translocations ou des inversions. Bien que cela ne repose que sur une seule étude non confirmée par ailleurs [19], il est probable que les patients présentant une azoospermie obstructive n'ont pas d'augmentation du risque d'anomalie chromosomique. Une règle générale pour les patients oligospermiques est que plus basse est la concentration de spermatozoïdes, plus grand est le risque d'aberration chromosomique. Quelques cas exceptionnels de patients ayant un caryotype somatique (lymphocytaire) normal, alors que l'ensemble ou la plupart de leurs spermatozoïdes sont aneuploïdes ont été rapportés [2, 4]. De manière intéressante, leurs cellules germinales ne sont pas seulement remarquables par leur anomalie génomique mais aussi par l'altération de la morphologie de la tête des spermatozoïdes. Il faut toutefois préciser que, mis à part ces quelques cas particuliers, la morphologie des spermatozoïdes éjaculés ne corrèle habituellement pas avec leur contenu chromosomique [18].

Traduction par H. Lejeune

Les mutations du gène CFTR ne sont pas uniquement responsables de mucoviscidose, mais aussi, chez des sujets par ailleurs en bonne santé, de diverses anomalies des voies séminales : agénésie bilatérale des canaux déférents, agénésie unilatérale des canaux déférents, obstruction bilatérale des canaux éjaculateurs et azoospermie obstructive épидидymaire [10]. Bien qu'il ait été dit le contraire [17], des anomalies de la production de spermatozoïdes, c'est-à-dire des azoospermies ou oligospermies non-obstructives ne sont pas associées à une augmentation de la prévalence des mutations du gène CFTR [7, 15].

Des délétions invisibles à l'étude microscopique d'au moins trois régions distinctes ("azoospermia factors" AZFa, AZFb, AZFc) du bras long du chromosome Y peuvent être responsables d'infertilité masculine [9]. La prévalence de ces microdélétions chez les sujets présentant une azoospermie ou une oligospermie non expliquée par ailleurs, est de 12,6% et 5,6% respectivement. Si de tels patients ont des enfants par microinjection, tous leurs fils vont hériter de la microdélétion du chromosome Y et ainsi du problème de fertilité comme leur père [14].

L'exon 1 du gène du récepteur aux androgènes présente un polymorphisme de répétition de triplets CAG. Le nombre de triplets va de 9 à 36 dans la population normale. L'expansion du nombre de répétitions du triplet CAG au-delà de 37 provoque une maladie neurologique, l'atrophie bulbo-spinale liée à l'X de Kennedy [5]. Certains hommes infertiles sans signe évident d'insensibilité aux androgènes ont un nombre de triplets CAG à la limite supérieure de la normale (≥ 26 CAG) [3]. Il est possible que ces allèles à la limite supérieure de la normale contribuent au problème de fertilité des hommes qui en sont porteurs, mais ceci nécessite une clarification dans des études plus importantes.

Approximativement 1% de l'ensemble des hommes infertiles ont ce que l'on appelle une anomalie monomorphe des spermatozoïdes [8]. Les plus connues de ces anomalies sont la globozoospermie, les anomalies de l'axonème dont l'absence de doublet central, "9-0", la microcéphalie, la macrocéphalie, l'absence d'acrosome

et la dysplasie de la gaine fibreuse. On pense que ces aberrations morphologiques hautement spécifiques sont génétiquement déterminées et qu'elles suivent vraisemblablement une transmission autosomique récessive. Une exception notable est la transmission autosomique dominante de l'anomalie "9+0" associée à la polykystose rénale, observée chez les patients japonais [13].

Une anomalie de la spermatogenèse peut être un des éléments de diverses pathologies syndromiques. Des exemples bien connus sont le syndrome de Bardet-Biedl, le syndrome de Noonan parmi bien d'autres [11]. Nous avons estimé que 1% de l'ensemble des hommes entrant dans les programmes de microinjection ont un syndrome cliniquement décelable, comportant un trouble de la spermatogenèse [12].

Il est probable qu'une proportion majeure des anomalies génétiques responsables d'une infertilité masculine échappe à la détection par les méthodes cliniques ou de laboratoire actuellement disponibles. Nous avons étudié une cohorte de plus de 600 couples impliqués dans un programme de microinjection et trouvé que 73 (11,8%) d'entre eux avait au moins un parent proche présentant aussi une infertilité. Dans seulement 2 de ces 73 cas familiaux nous avons été capables de mettre en évidence une aberration génétique [12]. Pour beaucoup de ces cas familiaux, le mode de récurrence des problèmes de fertilité n'est pas compatible avec la transmission mendélienne classique. En analysant la taille des familles, nous avons obtenu des arguments indiquant une fertilité inférieure à la normale chez les parents des patients infertiles [12]. Ces résultats et ceux rapportés par d'autres [1, 6] suggèrent qu'une transmission multifactorielle non-mendélienne de traits génétiques puisse jouer un rôle substantiel dans la pathogénie des troubles de la spermatogenèse.

REFERENCES

1. AUGER J., KUNSTMANN J.M., CZYGLIK F., JOUANNET P. : Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332 : 281-285.

2. CARRELL D.T., EMERY B.R., LIU L. : 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.*, 1999, 71 : 511-516.
3. DOWSING A.T., YONG E.L., CLARK M., MCLACHLAN R.I., DE KRETZER D.M., TROUNSON A.O. : Linkage between male infertility and trinucleotide repeat expansion in the androgen-receptor gene. *Lancet*, 1999, 354 : 640-643.
4. INT'VELD P.A., BROEKMANS F.J.M., DE FRANCE H.F., PEARSON P.L., PIETERS M.H.E.C., VAN KOOIJ R.J. : Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and chromosomally abnormal spermatozoa. *Hum. Reprod.*, 1997, 12 : 752-754.
5. LA SPADA A.R., WILSON E.M., LUBAHN D.B., HARDING A.E., FISCHBECK K.H. : Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*, 1991, 352 : 77-79.
6. LILFORD R., JONES A.M., BISHOP D.T., THORNTON J., MUELLER R. : Case-control study of whether subfertility in men is familial. *Brit. Med. J.*, 1994, 309 : 570-573.
7. MAK V., ZIELENSKI J., TSUI L.-C. *et al.* : Cystic fibrosis gene mutations and infertile men with primary testicular failure. *Hum. Reprod.*, 2000, 15 : 436-439.
8. MARMOR D., GROB-MENENDEZ F. : Male infertility due to asthenozoospermia and flagellar anomaly: detection in routine semen analysis. *Int. J. Androl.*, 1991, 14 : 108-116.
9. MCELREAVEY K., KRAUSZ C. : Male infertility and the Y chromosome. *Am. J. Hum. Genet.*, 1999, 64 : 928-933.
10. MESCHEDE D., DWORNICZAK B., NIESCHLAG E., HORST J. : Genetic disorders of the seminal ducts. *Biomed. Pharmacother.*, 1998, 52 : 197-203.
11. MESCHEDE D., HORST J. : Männliche Infertilität im Rahmen genetischer Syndrome. *Reproduktionsmedizin*, 2000, sous presse.
12. MESCHEDE D., LEMCKE B., BEHRE H.M., DE GEYTER C., NIESCHLAG E., HORST J. : Clustering of male infertility in the families of couples treated with intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.*, 2000, sous presse.
13. OKADA H., FUJIOKA H., TATSUMI N. *et al.* : Assisted reproduction for infertile patients with 9 + 0 immotile spermatozoa associated with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum. Reprod.*, 1999, 14 : 110-113.
14. PAGE D.C., SILBER S., BROWN L.G. : Men with infertility caused by AZFc deletion can produce sons by intracytoplasmic sperm injection, but are likely to transmit the deletion and infertility. *Hum. Reprod.*, 1999, 14 : 1722-1726.
15. TUERLINGS J.H.A.M., MOL B., KREMER J.A.M. *et al.* : Mutation frequency of cystic fibrosis transmembrane regulator is not increased in oligozoospermic male candidates for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil. Steril.*, 1998, 69 : 899-903.
16. VAN ASSCHE E., BONDUELLE M., TOURNAYE H. *et al.* : Cytogenetics of infertile men. *Hum. Reprod.*, 1996, 11 (Suppl 4) : 1-26.
17. VAN DER VEN K., MESSER L., VAN DER VEN H., JEYENDRAN R.S., OBER C. : Cystic fibrosis mutation screening in healthy men with reduced sperm quality. *Hum. Reprod.*, 1996, 11 : 513-517.
18. VEGETTI W., VAN ASSCHE E., FRIAS A. *et al.* : Correlation between semen parameters and sperm aneuploidy rates investigated by fluorescence in-situ hybridization in infertile men. *Hum. Reprod.*, 2000, 15 : 351-365.
19. WESTLANDER G., HAMBERGER L., HANSON C. *et al.* : Diagnostic epididymal and testicular sperm recovery and genetic aspects in azoospermic men. *Hum. Reprod.*, 1999, 14 : 118-122.

ABSTRACT

Genetic disorders of spermatogenesis

D. MESCHEDE

The important role of genetic abnormalities in the causation of human male infertility is increasingly recognized. Considerable progress has been achieved over the past years both in the clinical delineation of genetic forms of male infertility and in the characterization of the responsible genes and their mutations. We review the current state of knowledge on genetic disorders where male infertility is a major and regular feature.

Key words: *chromosomal anomalies, familial infertility, genetics, monogenic disorders, spermatogenesis.*