

Anomalies génétiques et avortements spontanés à répétition : la part de l'homme

F. THEPOT

*Laboratoire de Biologie de la Reproduction et de Cytogénétique CHU d'Amiens
124 rue Camille Desmoulins 80000 AMIENS*

RESUME

Sur le plan cytogénétique, la sélection embryonnaire des oeufs anormaux lors du développement in utero concerne aussi bien les aberrations formées lors des accidents meiotiques paternels que maternels. Ce phénomène est plus difficile à apprécier dans le cadre de la transmission d'une mutation génique délétère pour l'oeuf.

Mots clefs : avortements spontanés ; spermatozoïde ; anomalies chromosomiques

INTRODUCTION

En matière d'accidents de la reproduction, l'espèce humaine est singulière par rapport aux autres espèces en cela que l'implantation et le développement in utero jouent un rôle sélectif important. En effet, dans les espèces animales étudiées, le taux d'anomalies chromosomiques des embryons recueillis à des stades précoces est de quelques pourcents [6]. En revanche, dans l'espèce humaine, le taux d'embryon porteur d'une anomalie du caryotype se situe entre 30 et 40% que cette évaluation soit faite à partir de calcul épidémiologique [6] ou en se référant aux caryotypes des embryons [20,28]. Ce dernier chiffre est à rapprocher de ce qui est observé à la naissance : 0,6% des nouveaux-nés sont por-

teurs d'un remaniement chromosomique qu'il soit équilibré (0,25%) ou non équilibré (0,35%). Notre propos est de déterminer, à partir de l'exemple des aberrations chromosomiques, la part qui peut être imputable au spermatozoïde. Nous essayerons d'extrapoler ce modèle aux autres anomalies génétiques sachant que, pour illustrer ce dernier point, il y a peu de données biologiques pour l'espèce humaine.

I. Les anomalies chromosomiques dans les produits d'avortement.

Les résultats des études cytogénétiques des produits d'avortements spontanés pour les grossesses de terme inférieur à 3 mois sont bien connus. C'est l'étude réalisée par A. et J. Boué [3] qui montre les taux les plus élevés d'anomalies chromosomiques (61%) avec 25% d'entre elles correspondant à des triploidies et 52% à des trisomies. Une synthèse des publications [26] montre un taux plus faible (42%), mais une distribution identique de ces anomalies. Au total, on peut retenir un taux intermédiaire de 50% pour tenir compte des différences méthodologiques. Sur cette base, on pourra calculer qu'un produit de conception sur quatre porte une trisomie, un sur six une polyploidie et un sur seize une monosomie X. Pour cette dernière aberration chromosomique, la seule monosomie existant à la naissance, il faut noter que des études sur l'origine parentale montrent que la plus grande part

provient d'une non disjonction paternelle puisque l'X restant est à 80% d'origine maternelle [6]. Deux hypothèses sont avancées : soit un phénomène d'empreinte parentale qui modifie la viabilité de l'oeuf, soit les non-disjonctions maternelles produisent un ovocyte incapable d'être fécondé. Actuellement, les études sur l'origine parentale de l'X manquant dans les produits d'expulsion [13,17] ne montrent pas de différence avec ce qui est constaté à la naissance. Ceci est en défaveur d'un phénomène d'empreinte parentale sur la viabilité de l'oeuf monosomique pour l'X.

Une autre information apportée par ces études est que, lorsque l'on examine les chromosomes impliqués, certaines trisomies ne sont jamais retrouvées à la naissance de façon homogène, comme la trisomie 16 ou la trisomie 22 [26] et que la plus part des trisomies autosomiques sont éliminées avant le troisième mois de gestation. Ceci illustre le rôle sélectif important du développement in utero pour assurer la qualité du conceptus à la naissance.

II Quel est la part du spermatozoïde dans la survenue d'une anomalie chromosomique ?

Cette évaluation ne peut être faite que de manière indirecte. Les trois abords du problème les plus documentés sont :

a) Les études chromosomiques des spermatozoïdes.

Il y a plusieurs techniques :

1) Par fécondation hétérospécifique (homme-hamster), le taux d'anomalies chromosomiques le plus fréquemment retenu est de 10% : 5 à 6% d'aneuploidie et 4 à 6% d'anomalies de structure [19].

Cette technique, parce qu'elle permet de voir les chromosomes, apporte des renseignements sur leur forme et leur nombre. Mais, elle est d'un maniement délicat et il y a discussion sur le nombre d'aneuploidies (excès d'hypoploidie du fait de la technique).

2) Par hybridation in situ (Fish [25] et Prins [21]). Le plus souvent réalisées sur le noyau en interphase, ces techniques ne permettent pas de visualisation complète des chromosomes. En revanche, elles évitent l'écueil des pertes chromosomiques en cours de technique.

Cependant, quelle que soit la méthode, les résultats apportent les informations suivantes. Les disomies sont retrouvées quel que soit le chromosome avec une fréquence comprise entre 0,2 et 0,3% soit pour l'ensemble du génome, un risque de disomie proche de 7%. Le taux de diploïdie est faible (0,2%) (21,8). L'âge paternel n'augmente pas le taux de disomie mais celui des anomalies de structure [18]. La congélation du sperme n'a pas d'effet sur le taux des anomalies chromosomiques [18]. En revanche, l'étude des hommes soumis à un traitement anticancéreux (irradiation et/ou antimétaboliques chimiques) montre que, si le caryotype obtenu à partir de leurs lymphocytes ne présente pas d'augmentation des aberrations chromosomiques par rapport aux témoins, les études cytogénétiques de leurs spermatozoïdes montrent une augmentation de ces anomalies [11].

Au total, on pourra déduire de ces études, compte-tenu des taux d'anomalies chromosomiques observés dans les ovocytes et les embryons préimplantatoires ([20,28], que la fécondation est peu sélective et que les spermatozoïdes sont globalement la cause de 1/4 des accidents chromosomiques de l'embryon préimplantatoire (3/4 pour les ovocytes).

b) La recherche de l'origine parentale des chromosomes impliqués dans les aberrations chromosomiques des produits de fausses couches spontanées (FCS).

A partir du caryotype des produits de FCS précoces et avec l'aide de marqueurs chromosomiques, il est établi que, quel que soit le type de trisomie, le chromosome supplémentaire est le plus souvent d'origine

maternelle. Ainsi, pour les trisomies impliquant des acrocentriques, A.Chandley [6] évalue à 8% la part qui est d'origine paternelle. Pour la trisomie 16, T.J.Hassold [14], sur les 22 produits de fausses-couches ayant permis un résultat, prouve que toutes les trisomies 16 sont issues d'une malségrégation maternelle.

c) Evaluation de la part de l'homme dans les remaniements chromosomiques transmis.

De manière générale, les études cytogénétiques sur les couples qui présentent des antécédents d'accidents de la reproduction (FCS, enfants anormaux, mort in utero (MIU), mort-né) montrent des taux d'anomalies chromosomiques équilibrées par individu d'environ 3% [26] (**Tableau 1**) Quelle que soit la combinaison de ces antécédents, ils font peu varier ce taux à la condition évidente qu'ils ne soient pas expliqués par une situation obstétricale à risque [26]. De même, le nombre de fausses-couches spontanées ne le modifie pas [27].

En revanche, quel que soit le type de remaniement retrouvé dans cette population à risque pour les anomalies chromosomiques,

on note que la femme est retrouvée porteuse avec une fréquence double de l'homme [16,26] (**Tableau 2**). Ceci s'explique en grande partie par les conséquences de ces remaniements sur la fécondité masculine. En effet, dans le groupe des hommes porteurs de remaniements équilibrés, on note un excès d'oligospermie sévère, voire d'azoospermie [16,22,23]. Les prélèvements testiculaires de ces individus montrent des anomalies pouvant expliquer cette hypofertilité (appariements anormaux, retard de séparation des chromatides, association anormale avec le nucléole ou la vésicule sexuelle)[12]. Comme conséquence de ces remarques, nous noterons que l'infertilité masculine doit être retenue comme un facteur de risque pour une anomalie chromosomique transmissible. D'ailleurs, le caryotype systématique des hommes présentant des anomalies du spermogramme (oligospermie, oligoasthénospermie sévère) montre que 10% d'entre eux portent une anomalie équilibrée de leur structure chromosomique [5].

De manière synthétique, nous retiendrons que les partenaires d'un couple qui présente des antécédents d'accident de la repro-

TABLEAU I : Taux d'anomalies chromosomiques par individu selon les antécédents du couple

	≥ 2 Avortements spontanés (AS)	Mort-nés (MN) ± AS	Enfants vivants ± AS ± MN	Causes obstétricales possibles
Nombre d'individus	10527	1638	2600	1277
Nombre d'anomalies	302	53	96	11
%	2,9	3,2	3,7	0,9

Données cytogénétiques regroupées d'après Tarapel T. et al

TABLEAU 2 : Répartition des anomalies chromosomiques selon leur type et le sexe du parent porteur

	Femmes	Hommes	Total
Translocations réciproques	144	90	234
Translocations Robertsoniennes			
D/D	58	27	113
D/G	17	5	
G/G	3	3	
Inversions (inv(9) exclues)	17	8	25
T.gonosomes 47,xxx	6	-	9
47,xyy	-	3	
Mosaïques gonosomiques	57	-	57
Autres	8	4	12
Total	319	143	450

Données cytogénétiques regroupées d'après Tarapel. et al

duction, ont un risque 8 fois plus important de porter une translocation Robertsonienne, 18 fois plus important de porter une translocation réciproque et 15 fois plus élevé d'avoir un chromosome présentant une inversion [22,23]. Une fois sur trois, c'est l'homme qui est porteur de ce remaniement, quel qu'il soit, contre deux fois sur trois pour la femme.

III. Conséquences de la sélection embryonnaire par défaut d'évolution ovulaire.

Un exemple est fourni par une étude qui, pendant une période donnée, a assuré le suivi des couples où l'un des membres est porteur d'une translocation par fusion centrique entre un chromosome 14 et un chromosome 21 [4] (**Tableau 3**). Lorsque la femme est porteuse, le fœtus porte un caryotype normal dans 1/3 des cas. Dans un autre 1/3 des cas, ce fœtus porte le même remaniement équilibré que sa mère. Mais dans 20% des grossesses, on constatera une fausse-couche spontanée dont le caryotype

montre qu'il porte une trisomie 21. Les 10% de grossesses restantes aboutissent à la naissance d'un enfant trisomique 21. Les autres embryons déséquilibrés ne donnent pas de grossesses cliniques reconnues. Dans le même laps de temps, lorsque le père est porteur du remaniement, les données observées montrent que le couple est soumis à une infécondité plus ou moins grave, et que, si une grossesse est obtenue, le risque de fausse-couche spontanée domine celui de la naissance d'un enfant à terme porteur du remaniement déséquilibré (trisomie 21 par translocation dans ce cas).

Cet exemple illustre concrètement une manière de hiérarchiser les anomalies chromosomiques que l'on pourrait classer, selon leur type, en viables et non viables (**Tableau 4**), avec des nuances dans les viables, car un certain nombre d'entre elles réduiront les possibilités de reproduction ce qui, évidemment, réduit les risques de transmission. Cette situation pourrait être modifiée par l'application à une grande échelle des microfécondations.

TABLEAU 3 : Suivi de 17 grossesses des couples avec un partenaire porteur d' une translocation Robertsonienne [14;21] (3 ans)

	Avortement spontané *	Trisomie 21 par translocation	Translocation équilibrée	Caryotype normal
Mère transloquée	4	1	5	4
Père transloqué	3	-	-	-

* Caryotype possible dans 4 cas = 4 trisomies 21 par translocation

TABLEAU 4 : CONCEPTION

	Anomalies létales		Anomalies viables	
	Stérilité	Pas de reproduction	Hypofécondité	Fertilité normale
	* 45,X	* trisomie 21	* remaniements de structure	*47, XXX
* trisomies	* 47,XXY	* remaniements de structure déséquilibrés	équilibrés	* 47, XYY
* polyploidies	* quelques translocations			
* remaniements de structure déséquilibrés (la plus part)	autosomiques puresou avec gonosome			
Avortement spontané de la grossesse	Naissance			

D'après Chandeley A.C.

IV. Arrêt du développement embryonnaire d'origine génétique autre que chromosomique.

Actuellement, cet aspect du problème ne peut être abordé que de manière indirecte.

a) La viabilité d'un embryon peut dépendre d'un seul gène. Pour illustrer cette possibilité, citons la létalité in utero des homozygotes pour un gène dominant alors que la viabilité est pourtant reconnue à la naissance lorsqu'il est porté à l'état hétérozygote . Les exemples les plus connus sont

l'achondroplasie et la maladie de Lobstein. Dans ce cas l'homme et la femme sont touchés de manière égale puisqu'il s'agit de maladies autosomiques.

b) Il existe des gènes du développement embryonnaire.

Chez l'animal, leur mutation est cause d'un arrêt précoce du développement. C'est l'étude des larves mutées de la drosophile qui a permis la découverte des gènes de segmentation ou des homéogènes. Ces gènes sont très conservés d'une espèce à l'autre. Si,

dans l'espèce humaine, quelques tableaux malformatifs ont pu être rattachés à des mutations d'homéogènes, il n'y a pas actuellement de preuve expérimentale de la mutation d'un homéogène d'un embryon humain ayant causé un arrêt après l'implantation. Il n'y a cependant aucun motif scientifique pour penser que cela n'existe pas. En France, cette preuve restera difficile à obtenir puisque la recherche sur les embryons humains, mêmes anormaux, est interdite.

c) La part du spermatozoïde.

On sait que pour chaque division cellulaire, il existe une probabilité de mutations spontanées de 10-5 à 10-9 [10] et c'est pour former le gamète mâle qu'il faut le plus de divisions. Ce nombre augmente d'ailleurs avec l'âge ce qui explique un nombre plus élevé de mutations géniques dans la descendance des pères plus âgés que la moyenne [2,10]. Cependant, il est très difficile de constater épidémiologiquement une éventuelle augmentation des accidents de la reproduction liés à l'âge paternel [15]. En effet, les âges paternels et maternels sont très corrélés et l'effet de l'âge maternel masque un éventuel effet paternel. Seule situation où ces âges sont dissociés : l'insémination avec sperme de donneurs. Sur les données actuelles des statistiques du CECOS, il n'a pas été mis en évidence d'effet de l'âge du donneur sur le taux de fausses-couches.

CONCLUSION

L'embryon humain préimplantatoire, comme le montrent les techniques cytogénétiques, sont souvent porteurs de déficits génétiques qui vont altérer leur viabilité. L'implantation et le développement in utero vont assurer la plus grande part de la sélection qui permettra au conceptus d'assurer la survie de l'espèce. Ce mécanisme sélectif, prouvé pour les anomalies chromosomiques, existe peut être pour des anomalies

géniques. La part du spermatozoïde est difficile à cerner et il n'est pas possible d'exclure un phénomène d'empreinte parentale comme il en existe un dans le développement des oeufs triploïdes. Seules des études génétiques plus approfondies sur les embryons précoces et les produits d'expulsion pourront apporter des renseignements décisifs.

REFERENCES

1. ANTONARAKIS S.E. and the Down Syndrome Collaborative Group : Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324 : 872-876
2. BORDSON B. L., LEONARDO V.S. : The appropriate upper age limit for semen donors : a review of the genetic effects of paternal age. *Fert. Steril.*, 1991, 56, 3 : 397-401
3. BOUE J. et BOUE A. : Les avortements spontanés humains. *Etudes cytogénétiques et épidémiologiques. Rev. franç. Gynéc.*, 1973, 68, 11 : 625-643
4. BOUE J., BOUE A., DELUCHAT C., THEPOT F. : Pronostic génétique des translocations 14-21 dans le cadre du diagnostic prénatal. *Lyon Médical.*, 1975, 233, 3 : 207-210
5. BOURROUILLOU G., DASTUGUE N., COLOMBIES P. : Chromosome studies in 952 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. *Hum. Genet.*, 1985, 71 : 366-367
6. CHANDLEY Ann.C. : The origin of chromosomal aberrations in man and their potential for survival and reproduction in the adult human population. *Ann. Génét.*, 1981, 24, 1 : 5-11
7. COUROT M., FOURNIER-DELPECH. S., COLAS G. : Spermatozoïdes et mort foetale. *Act. Gynecol. A. Netter 11° série (MASSON) 1980 : 3-10*
8. ESTOP A., MARQUEZ C., MUNNE S. et al. : An analysis of human sperm chromosome break points. *Am. J. Hum. Genet.*, 1995, 56 : 452-460
9. FORTUNY A., CARRIO A., SOLER A. et al. : Detection of balanced chromosome rearrangements in 445 couples with repeated abortion and cytogenetic prenatal testing in carriers. *Fert. Steril.*, 1988, 49, 5, : 774-779
10. FRIEDMAN J.M. : Genetic disease in the offspring of older fathers. *Obstet. Gynecol.*, 1981, 57 : 745-749

11. GENESCA A., BARRIOS L., MIRO R. et al : Lymphocyte and sperm chromosome studies in cancer-treated men. *Hum. Genet.*, 1990, 84 : 353-355
12. GUICHAOUA M.R., QUACK B., SPEED R.M. et al : Infertility in human males with autosomal translocations : meiotic study of a 14;22 Robertsonian translocation. *Hum. Genet.*, 1990, 86 : 162-166
13. HASSOLD T., BENHAM F., LEPPERT M. : Cytogenetic analysis of sex-chromosome Monosomy. *Am. J. Hum. Genet.*, 1988, 42 : 534-541
14. HASSOLD T., PETTAY D., FREEMAN et al : Molecular studies of non-disjunction in trisomy 16. *J. Med. Genet.*, 1991, 28 : 159-162
15. HATCH M., KLINE J., LEVIN B. et al : Paternal age and trisomy among spontaneous abortions. *Hum. Genet.*, 1990, 85 : 355-361
16. LIPPMAN-HAND A., VEKEMANS M. : Balanced translocations among couples with two or more spontaneous abortions : are males and females equally likely to be carriers ? *Hum. Genet.*, 1983, 63 : 252-257
17. LOUGHLIN S., REDHA A., McIVER et al : Analysis of the origin of Turner's syndrome using polymorphic DNA probes. *J. Med. Genet.*, 1991, 28:156-158
18. MARTIN R., RADEMAKER A. : The effect of age on the frequency of sperm chromosomal abnormalities in normal men. *Am. J. Hum. Genet.*, 1987, 41 : 484-492
19. PELLESTOR F. : Fréquences et distributions de l'aneuploidie dans les gamètes humains : différences en fonction du sexe. *Ann. Génét.*, 1991, 34, 2 : 70-75
20. PLACHOT M. : Les pertes embryonnaires d'origine ovulaire. *Act. Gynéco. A. Netter. 20e série*, 1989
21. QUENESSON I., GIRARDET A., COIGNET L. et al. : Analyse directe de la fréquence des disomies dans le sperme humain par la technique PRINS. *Ann. Génét.*, 1995, 38, 2 : 85-89
22. SACHS ES., JAHODA MGJ., VAN HEMEL JO. : Chromosome studies of 500 couples with two or more abortions. *Obstet. Gynecol.*, 1985, 65, 3 : 375-378
23. SCHWARTZ S., PALMER C. : Chromosomal findings in 164 couples with repeated spontaneous abortions : with special consideration to prior reproductive history. *Hum. Genet.*, 1983, 63 : 28-34
24. SIMPSON J.L., MEYERS C.M., MARTIN A. et al. : Translocations are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but no other abnormal pregnancies. *Fert. Steril.*, 1989, 51, 5 : 811-814
25. SPRIGGS E.L., RADEMAKER A.W., MARTIN R.H. : Aneuploidy in human sperm : results of two and three color fluorescence in situ hybridization using centromeric probes for chromosomes 1, 12, 15, 18, and Y. *Cytogenetic. Cell. Genet.*, 1995, 71 : 47-53
26. THARAPEL A., THARAPEL S., BANNERMAN R. : Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities : a review. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.*, septembre 1985, Vol. 92 : 899-914
27. TURLEAU C., CHAVIN-COLIN F., DE GROUCHY J. : Cytogenetic investigations in 413 couples with spontaneous abortions. *Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.*, 1979, 9/2 : 65-74
28. ZENZES M.T., CASPER R. : Cytogenetics of human oocytes, zygotes, and embryos after in vitro fertilization. *Hum. Genet.*, 1992, 88 : 367-375

ABSTRACT

Recurrent pregnancy losses and genetic abnormalities : paternal effect

F. THEPOT

Cytogenetically, in utero selection of chromosomally abnormal embryos is well documented. There is no evidence of viability difference when the anomaly resulted from a paternal or maternal meiotic event, except for triploïdie.

There is no biological evidence of specific genomic mutation in spermatozoa responsible of early pregnancy wastage. However, this hypothesis can not be excluded

Key words : recurrent pregnancy losses ; spermatozoa ; chromosomal abnormality