

## Anomalies des spermatozoïdes en microscopie électronique : phénotypes humains

Denise ESCALIER

Université Paris XI, Laboratoire d'Andrologie, Hôpital du Kremlin Bicêtre

L'analyse des spermatozoïdes en microscopie électronique est facilitée par le fait que les différentes structures spermatiques ont une forme et un emplacement défini. Mais cet avantage est contrebalancé par le fait que les structures sont solidaires les unes des autres [6]. En conséquence, une anomalie de constitution d'une structure, entraîne, le plus souvent, des anomalies de forme ou de maintien des constituants qui lui sont associés. Cette caractéristique rend difficile, et même parfois impossible, de déterminer quel constituant était primordialement affecté au cours de la spermiogénèse.

Seule une analyse quantifiée des différentes structures spermatiques permet de définir un phénotype spermatique tandis qu'une analyse grossière conduit à ignorer de nombreux phénotypes qui sont regroupés sous une même nomenclature. De plus, l'existence chez les hommes féconds d'un taux moyen non négligeable de diverses anomalies spermatiques a conduit à considérer que de nombreuses anomalies n'ont pas de caractère pathologique, notion que les données sur les souris *knockout* homozygotes remettent en cause. De plus, ces souris montrent que les anomalies qui les caractérisent peuvent n'affecter qu'une partie des spermatozoïdes, et que rares sont ces souris avec des anomalies monomorphes [7, 8]. Par ailleurs, l'analyse ultrastructurale quantitative chez l'homme révèle qu'il peut exister des anomalies dominantes à des taux différents chez des frères consanguins [10]. Ce fait pourrait s'expliquer par des différences de pénétrance selon le fond génétique de l'individu.

Toutes ces données remettent en cause les classifications des anomalies du spermatozoïde humain qui

reposent sur l'opposition entre anomalies acquises (hétérogènes) et anomalies spécifiques (monomorphes), et seules les anomalies affectant tous les spermatozoïdes ont été considérées comme spécifiques [1, 2]. La définition d'un phénotype constitutif devrait donc tendre à reposer sur les critères suivants. L'analyse quantitative montre que l'anomalie prédominante est présente à un taux très supérieur à celui d'hommes féconds et l'anomalie a été décrite chez des frères et/ou des patients consanguins. La notion de phénotype constitutif pouvant être renforcée par la connaissance d'une anomalie comparable induite par une délétion d'un gène chez l'animal.

Les premiers phénotypes anormaux ont été décrits dans les années 1970 [9]. Les données bibliographiques permettent de dénombrer 14 différents phénotypes humains qui ont été retrouvés chez des frères et/ou des patients consanguins (plusieurs autres ne sont pas encore publiés). Ces caractéristiques suggèrent donc une origine génétique de ces phénotypes, ce qui est confirmé pour deux d'entre eux : la macrocéphalie [5] et la globozoospermie [4] dont un gène responsable a été identifié. Les 12 autres phénotypes sont : les miniacrosomes, les défauts d'assemblage tête-flagelle, et pour le flagelle : macrocéphales avec un flagelle rudimentaire ou absent, l'absence des deux bras de dynéine (complète ou partielle), des bras externes de dynéine, des structures axonémales centrales,

Correspondance :

Dr Denise ESCALIER - Laboratoire d'Andrologie, Hôpital du Kremlin Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France - Tel 01 45 21 26 44 - Email [denise.escalier@noos.fr](mailto:denise.escalier@noos.fr)

## REFERENCES

d'assemblage des structures flagellaires, flagelles absents, anomalies des colonnes longitudinales de la gaine fibreuse, anomalies des anneaux de la gaine fibreuse, absence de gaine mitochondriale avec gaine fibreuse immature. On pourrait aussi mentionner des phénotypes retrouvés chez des patients avec translocation chromosomique, comme le défaut de maturation et d'élimination cytoplasmique et les spermatozoïdes ne contenant que des spermatides rondes.

La plupart de ces phénotypes ont reçus plusieurs dénominations rendant la recherche bibliographique aléatoire. C'est le cas des spermatozoïdes de type globozoospermie (*acrosomeless*, *round-headed*), des macrocéphales (*macronuclear*, *large heads*), des flagelles isolés (*decapitated*, *acephalic*, *headless*). On peut s'interroger aussi sur les dénominations floues et inappropriées de phénotypes tels que « type Kartagener » et « *Immotile Cilia Syndrome* », qui ne renseignent pas sur le type d'anomalie flagellaire, notamment de l'axonème. De même pour la dénomination « dysplasie de la gaine fibreuse » [3], qui, en fait, est une anomalie secondaire due à l'entassement de la gaine fibreuse sur une axonème trop court : on y regroupe plusieurs phénotypes concernant des anomalies des bras de dynéines (des deux bras ou d'un des deux bras) ou l'absence du centre de l'axonème.

La caractérisation des phénotypes spermatiques (ultrastructurale et parfois paramètres de mobilité) a été le plus souvent abandonnée ces dernières décennies, du fait du développement de l'ICSI qui permet parfois de surmonter l'anomalie morphologique ou de mobilité. Une autre raison est la constatation que les hommes fertiles ont, en moyenne, un très faible indice de morphologie normale, laissant penser que le rôle de ce paramètre dans la fécondation est difficile à apprécier. Cependant, des données récentes montrent que certaines anomalies flagellaires ultrastructurales (non décelable en analyse de routine) et constitutives (selon les critères précédemment définis), semblent être plus particulièrement associées à des échecs du développement embryonnaire [10], ce fait étant également constaté chez des souris *knockouts* [8]. Par ailleurs, une mutation du gène responsable de la macrocéphalie [5] et de celui responsable de la globozoospermie [4], n'a été retrouvée que pour certains patients avec ces phénotypes. Or la microscopie électronique a montré l'existence de différences formes phénotypique dans ces populations. La connaissance du « sous-phénotype » correspondant à chacun de ces gènes faciliterait la sélection de patients pour la recherche de mutations.

Ces faits montrent que l'analyse ultrastructurale des spermatozoïdes peut encore apporter des informations utiles pour la procréation médicalement assistée et pouvant contribuer à faciliter l'obtention de résultats en génétique.

1. BACCETTI B., CAPITANI S., COLLODEL G., STREHLER E., PIOMBONI P. : Recent advances in human sperm pathology. *Contraception*, 2002, 65 : 283-187.
2. CEMES H.E. : Phenotypes of sperm pathology : genetic and acquired forms in infertile men. *J. Androl.*, 2000, 21 : 799-808.
3. CEMES H.E., BRUGO S., ZANCHETTI F., CARRERE C., LAVIERI J.C. : Dysplasia of the fibrous sheath : an ultrastructural defect of human spermatozoa associated with sperm immotility and primary sterility. *Fertil. Steril.*, 1987, 48: 664-669.
4. DAM A.H., KOSCINSKI I., KREMER J.A. et al. : Homozygous mutation in SPATA16 is associated with male infertility in human globozoospermia. *Am. J. Hum. Genet.*, 2007, 81 : 813-820.
5. DIETERICH K., SOTO RIFO R., FAURE A.K. et al. : Homozygous mutation of AURKC yields large-headed polyploid spermatozoa and causes male infertility. *Nat. Genet.*, 2007, 39 : 661-665.
6. ESCALIER D. : The cytoplasmic matrix of the human spermatozoon : cross-filaments link the various cell components. *Biol. Cell.*, 1984, 51 : 347-363.
7. ESCALIER D. : Impact of genetic engineering on the understanding of spermatogenesis. *Hum. Reprod. Update*, 2001, 7 : 191-210.
8. ESCALIER D. : Knockout mouse models of sperm flagellum anomalies. *Hum. Reprod. Update*, 2006, 12 : 449-461.
9. HOLSTEIN A.F., SCHULZE W., DAVIDOFF M. : Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2003, 1 : 107.
10. MITCHELL V., RIVES N., ALBERT M. et al. : Outcome of ICSI with ejaculated spermatozoa in a series of men with distinct ultrastructural flagellar abnormalities. *Hum. Reprod.*, 2006, 21 : 2065-2074.

---

*Manuscrit reçu : septembre 2007 ; accepté septembre 2007.*

*Communication au XXVI<sup>ème</sup> Congrès de la SALF, décembre 2007, Colmar*