

Aneuploïdies des spermatozoïdes : du nouveau en 2009

F. Vialard · N. Sermondade

Reçu le 3 juillet 2009 ; accepté le 19 août 2009
© Springer-Verlag 2009

Depuis l'observation d'une augmentation de la prévalence des aneuploïdies chez les fœtus obtenus après ICSI, de nombreuses études se sont intéressées à montrer :

- que cette augmentation pourrait être liée à celle du taux d'aneuploïdies des spermatozoïdes des patients infertiles ;
- qu'il existait des groupes de patients ayant des taux d'aneuploïdies supérieurs aux autres, dont les patients porteurs d'un syndrome de Klinefelter.

Or, jusqu'à récemment, aucune étude durant ces dernières années n'a encore montré l'utilité diagnostique de la détermination du taux d'aneuploïdies spermatiques, ni les mécanismes moléculaires mis en jeu. Durant le premier semestre 2009, différentes études ont permis de commencer à répondre à ces questions.

La première a comparé les taux d'aneuploïdies embryonnaires chez des patients en fonction des caractéristiques et du taux d'aneuploïdie spermatiques [1]. Malgré un faible effectif, ils ont confirmé que les taux d'aneuploïdies étaient supérieurs chez les patients oligospermiques (3,0 vs 1,7 %), mais aussi que cette augmentation se retrouvait bien au niveau embryonnaire avec seulement 35 % d'embryons normaux dans ce groupe, contre 59 % chez les patients normospermiques et 65 % dans le groupe témoin (couples fertiles ayant eu un diagnostic préimplantatoire [DPI] pour antécédents de maladie liée à l'X). Cette étude tend à montrer qu'il existerait une corrélation entre les taux d'aneuploïdies spermatiques et embryonnaires. Dans l'avenir, il sera nécessaire de définir un seuil au-delà duquel le recours au DPI ou au diagnostic prénatal (DPN) devra être proposé,

DPN dans les pays où le DPI est interdit ou limité aux seules anomalies génétiques parentales avérées comme en France.

Ces résultats sont renforcés par une deuxième étude qui retrouve une augmentation du taux d'aneuploïdies embryonnaires en fonction de l'altération de la spermatogenèse [2]. Les auteurs observent également une augmentation du taux d'embryons chaotiques (embryons constitués de blastomères tous aneuploïdes mais dont l'anomalie diffère). Les spermatozoïdes des patients, présentant une altération de la spermatogenèse, pourraient être porteurs d'une anomalie au niveau des centrosomes, à l'origine d'aneuploïdies multiples au niveau embryonnaire. L'ensemble de ces données montrent l'importance du conseil génétique pour les couples dont le partenaire masculin présente une oligo-azoospermie non obstructive.

Un des mécanismes à l'origine des aneuploïdies pourrait être une diminution ou une perturbation de la recombinaison chromosomique. Il a ainsi été mis en évidence une diminution du nombre de *crossing-over* (CO) chez certains patients ayant une altération de la spermatogenèse, ainsi qu'une modification de la localisation chromosomique de ceux-ci [3]. L'altération des mécanismes de recombinaison pourrait donc être l'un des mécanismes à l'origine d'une augmentation du taux de mauvaise ségrégation méiotique chez les patients infertiles.

Par ailleurs, il semblerait que l'augmentation de l'incidence des aneuploïdies chez les patients porteurs d'un syndrome de Klinefelter, chez lesquels on retrouve des spermatozoïdes lors d'une biopsie testiculaire, ne soit pas due à l'entrée en méiose de spermatogonies 47,XXY. En effet, il a été montré que la méiose ne se réalisait, chez ces patients, qu'à partir de spermatogonies euploïdes 46,XY [4]. L'environnement testiculaire étant très défavorable, l'augmentation du risque d'aneuploïdie, chez ces patients, pourrait être due à la perturbation des mécanismes de recombinaison chromosomique.

D'autres études seront encore nécessaires pour confirmer ces données, mais il semble que l'analyse du taux d'aneuploïdies spermatiques soit une donnée importante pour la prise en charge de nos patients. L'augmentation de ce taux peut être associée à une diminution des chances de succès en AMP.

F. Vialard (✉)

Laboratoire d'histologie, d'embryologie, de biologie de la reproduction, de cytogénétique et génétique médicale, CHI de Poissy Saint-Germain, EA 2493, université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, 44, avenue de Paris, F-78035 Versailles, France
e-mail : fvialard@hotmail.com

N. Sermondade

Laboratoire d'histologie, d'embryologie, de cytogénétique, de biologie de la reproduction, CECOS, AP-HP, hôpital Jean-Verdier, avenue du 14-Juillet, F-93143 Bondy, France

De nouveaux travaux nous permettront peut-être d'expliquer l'augmentation de l'incidence des aneuploïdies chez les patients infertiles, voire de proposer de nouvelles approches thérapeutiques. Une étude vient en effet de montrer que le traitement par de la FSH recombinante pourrait être à l'origine d'une amélioration des taux d'aneuploïdies [5].

Dans le cadre de l'étude des aneuploïdies des spermatozoïdes, à côté des patients infertiles à caryotype normal, ou Klinefelter, il y a également les patients porteurs d'un remaniement chromosomique. Plusieurs cas d'analyses de ségrégation d'anomalies chromosomiques ont été publiés durant ce dernier semestre et continuent à fournir des données intéressantes qui permettront, dans les prochaines années, de définir des recommandations de prise en charge en fonction de la nature de l'anomalie de structure, sans recourir à une analyse par hybridation in situ fluorescente des spermatozoïdes, technique encore réservée à quelques laboratoires.

Au total, de ces études d'analyse de la ségrégation des remaniements chromosomiques au niveau des spermatozoïdes, quelques grandes lignes semblent se dessiner :

- seules les spermatogonies euploïdes (à 46 chromosomes) peuvent effectuer une méiose et en particulier pour les patients Klinefelter ;
- la vésicule sexuelle a un rôle clé dans la survenue des échecs méiotiques liés à un remaniement chromosomique, bien qu'aucun lien direct entre eux n'ait encore été mis en évidence ;
- les translocations gonosome-autosome, si elles ne sont pas toutes à risque d'échec méiotique, sont à haut risque de naissance d'enfants présentant une anomalie chromosomique déséquilibrée.

Enfin, pour ces patients, l'impact du remaniement chromosomique sur la ségrégation des autres chromosomes reste une donnée très controversée, les études à venir nous permettront peut-être d'élucider ce phénomène appelé l'effet interchromosomique. Il a été postulé, pour la première fois en 1973 suite à l'observation d'une augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques chez les parents ayant un enfant atteint de trisomie 21, mais n'a jamais pu être confirmé par l'étude des spermatozoïdes. Est-ce l'anomalie qui est à l'origine de l'augmentation des taux d'aneuploïdies des spermatozoïdes ou l'altération de la spermatogenèse due au remaniement chromosomique ?

Déclaration de conflit d'intérêt : Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Sanchez-Castro M, Jimenez-Macedo AR, Sandalinas M, Blanco J (2009) Prognostic value of sperm fluorescence in situ hybridization analysis over PGD. *Hum Reprod* 24(6):1516–21
2. Magli MC, Gianaroli L, Ferraretti AP, et al (2009) Paternal contribution to aneuploidy in preimplantation embryos. *Reprod Biomed Online* 18(4):536–42
3. Ferguson KA, Leung S, Jiang D, Ma S (2009) Distribution of MLH1 foci and inter-focal distances in spermatocytes of infertile men. *Hum Reprod* 24(6):1313–21
4. Sciarano RB, Luna Hisano CV, Rahn MI, et al (2009) Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients. *Hum Reprod* 24:2353–60
5. Piomboni P, Serafini F, Gambera L, et al (2009) Sperm aneuploidies after human recombinant follicle stimulating hormone therapy in infertile males. *Reprod Biomed Online* 18(5):622–9