

# Une altération génétique peut-elle être à l'origine d'une infertilité masculine et féminine ?

## Could a genetic defect impact male and female fertility?

F. Vialard · R. Boudjenah

Reçu le 28 septembre 2009 ; accepté le 21 novembre 2009  
© SALF et Springer-Verlag France 2009

### Introduction

De nombreuses équipes de recherches sur l'infertilité considèrent que l'approche génétique est différente si l'individu est un homme ou une femme. L'objectif de cette revue est de montrer, à l'appui de différents exemples, parfois récents, qu'une anomalie génétique peut être impliquée à la fois dans les infertilités masculines et féminines.

### Gènes du déterminisme du sexe

Un des tout premiers gènes décrits comme étant responsables d'une infertilité mixte fut le gène *SRY*. Dans ce cas de figure, il s'agit d'une réversion complète masculine ou féminine, avec des individus masculins ayant un caryotype 46, XX et des individus féminins ayant un caryotype 46,XY [1]. Les anomalies génétiques sont soit dues à une translocation du gène *SRY* sur un chromosome X (entraînant une délétion de *SRY* sur le chromosome Y), soit dues à des mutations stop ou faux-sens de la séquence monoexonique, principalement dans la boîte HMG (*high motility group*). Plus récemment, des mutations du gène de la R-spondin1, défini comme le gène central du déterminisme du sexe féminin, ont été décrites comme à l'origine d'une réversion sexuelle dans le sens féminin → masculin [2]. Malheureusement, le contretype, la réversion dans le sens masculin → féminin par surexpression de ce gène, n'a pas pu être identifié.

Au total, les gènes du déterminisme de sexe sont tous à l'origine d'une réversion sexuelle, plus ou moins complète, induisant une infertilité masculine et féminine. Seuls les

gènes *SRY* et *SOX9* [3,4] ont été montrés comme étant responsables de réversions sexuelles dans les deux sens.

Très récemment, des mutations du gène *NR5A1* ont été décrites dans des cas d'insuffisances ovariennes précoces (IOP) [5]. Or, ce gène, codant pour la protéine SF1, était précédemment connu comme étant à l'origine de réversions complètes [6] ou d'anomalies génitales chez le garçon. Ce gène de la mise en place de la gonade primitive, agissant sur des gènes du déterminisme masculin [7], semble donc avoir également un rôle au niveau de l'ovogenèse.

### Anomalies des gènes de la méiose

La méiose est un mécanisme complexe aboutissant à la formation du gamète femelle ou mâle. Il n'est donc pas étonnant qu'une altération de ce mécanisme soit à l'origine d'infertilité féminine ou masculine. Peu de gènes ont été décrits comme étant dans ce cas précis. Or, de nombreux modèles murins d'inactivation génique ont été rapportés, et certains sont associés à un phénotype masculin et féminin d'infertilité [8].

Ce type d'approche a été réalisé pour le gène *SPO11* dont les mutations sont responsables d'une infertilité masculine [9], mais, actuellement, aucune mutation n'a encore été décrite chez 150 patientes en insuffisance ovarienne précoce (IOP) [10].

Récemment, des mutations du gène *SYCP3* ont été montrées chez des patientes ayant des fausses couches (FCS) à répétition [11]. Cette observation fait suite à celle réalisée chez l'homme, il y a plus de cinq ans, où des mutations ont été identifiées chez un patient azoosperme [12], puis dans différentes séries de patients également azoospermes [13].

Il est donc probable, en s'appuyant sur les phénotypes murins, aussi bien masculin que féminin, que nous pourrions identifier chez l'homme et chez la femme des mutations de gènes de la méiose à l'origine d'une « double » infertilité. Un paragraphe spécifique sur les modèles murins se trouve à la fin de cette opinion.

F. Vialard (✉) · R. Boudjenah  
Laboratoire d'histologie, d'embryologie,  
de biologie de la reproduction, de cytogénétique  
et de génétique médicale, CHI de Poissy-Saint-Germain,  
EA 2493, université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines,  
F-78303 Poissy, France  
e-mail : fvialard@hotmail.com

## Anomalies des gènes de l'axe hypothalamohypophysaire

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques (IHH) sont un exemple typique d'anomalies génétiques qui conduisent à un même syndrome, pour les individus féminins et masculins. Plusieurs gènes ont été identifiés comme étant à l'origine de ces pathologies :

- les gènes sur le chromosome X dont les mutations sont à l'origine d'un syndrome uniquement chez l'homme : *KAL1* dont les anomalies sont responsables du syndrome Kallmann lié au chromosome X, associant IHH et anosmie [14] ; *DAX1* (ou *NROB1*) associant IHH et insuffisance surrénalienne [15] ;
- les gènes autosomiques qui sont responsables d'une atteinte dans les deux sexes : *FGFR1* (*fibroblast growth factor receptor 1*) dont les mutations sont dominantes et à l'origine d'une IHH avec anosmie ; GnRHR (récepteur de la GnRH) responsable d'une IHH sans anosmie [16].

Une revue récente fait le point sur l'ensemble des anomalies génétiques liées aux IHH [17].

Remarques : les IHH sont, dans 60 % des cas, liées à une anosmie, car les gènes sont impliqués dans la migration des neurones olfactifs, et à la GnRH.

À l'autre bout de l'axe, il a été identifié des mutations du récepteur de la FSH chez des patients azoospermes [18] et chez des patientes ayant une insuffisance ovarienne [19].

Au total, toutes les anomalies des gènes de la cascade de l'axe hypothalamohypophysaire peuvent être à l'origine d'infertilité masculine et féminine. La problématique principale repose sur la fréquence extrêmement faible de ces mutations dans la population générale.

## Anomalies chromosomiques

Il est bien connu que les anomalies chromosomiques ont une fréquence augmentée dans différentes sous-populations. Ainsi, elles sont retrouvées dans 14 % des azoospermies et dans 5 % des oligospermies, alors que leur fréquence est d'environ 2 ‰ dans la population générale [20]. À côté de ces patients présentant une altération de la spermatogenèse, on retrouve également une augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques chez les patients dont la conjointe a eu des FCS à répétition [21].

Chez la femme, la fréquence des anomalies chromosomiques est augmentée chez les femmes en IOP, avec des anomalies touchant préférentiellement le chromosome X [22], chez celles ayant des FCS [21] et chez les conjointes de patients infertiles [23].

Actuellement, il n'existe pas d'études comparatives permettant d'associer à une anomalie cytogénétique des données chez l'homme et la femme. Néanmoins, il semble que

les anomalies touchant des gonosomes et, en particulier, les translocations gonosomes-autosomes soient à l'origine d'IOP dans 50 % des cas, en fonction du point de cassure sur le chromosome X, et de fréquentes azoospermies. Le mécanisme à l'origine de l'altération de la spermatogenèse serait une interaction avec la vésicule sexuelle [24,25], alors que chez la femme, il s'agirait plutôt d'un effet de position de l'anomalie cytogénétique sur les locus POF1 et 2 [26] (POF : *premature ovarian failure*).

En ce qui concerne les translocations robertsonniennes, il semble que les analyses de ségrégations aboutissent à des conclusions différentes en fonction du sexe. Si chez l'homme, les taux de malségrégations chromosomiques varient entre 10 et 40 % [27], il semble que les translocations les plus fréquentes, rob(13 ;14) et rob(14 ;21), aient un taux moyen d'anomalies proche des 15–20 %, associé à un risque d'environ 5 % d'avoir une grossesse évolutive anormale [28]. Chez les femmes porteuses de cette même translocation, les taux sont beaucoup plus variables et dépassent parfois les 75 % [29].

Ainsi, il semble qu'une même anomalie cytogénétique constitutionnelle peut être à l'origine de troubles de la fertilité dans les deux sexes, mais que le mécanisme moléculaire sous-jacent soit différent.

## Polymorphismes génétiques

Certains polymorphismes génétiques semblent avoir un impact sur la fertilité des deux sexes. L'exemple le plus connu est le polymorphisme en +608 du gène du récepteur de la FSH. Il a été démontré que ce polymorphisme était associé à une augmentation de la FSH basale [30], à une augmentation de la durée de la phase lutéale et donc de celle du cycle [31] chez la femme. Chez l'homme, si ce polymorphisme n'est pas associé à des variations du taux de FSH, sa fréquence varie entre les populations normospermiques et azoospermiques [32,33].

## Apport des modèles murins

Les études de mutagenèse dirigée, réalisées chez la souris, ont permis d'identifier des gènes dont l'inactivation ou la surexpression par transgénèse conduit à un phénotype de stérilité mâle et femelle, avec des phénotypes parfois très proches de ceux observés chez l'humain. Un très bel inventaire a, d'ailleurs, été réalisé par Matzuk et Lamb [34], et un complément réalisé en 2008 [35]. L'avantage de ces modèles repose sur la possibilité de localiser rapidement le niveau de l'atteinte par l'étude histologique.

Or, si l'inactivation de certains gènes très conservés dans l'évolution, comme *Spo11*, *MSH4* et autres, a été décrite comme étant à l'origine d'une infertilité dans les deux sexes chez la souris, cela n'est fréquemment pas le cas chez l'humain.

Ainsi, cette approche, très souvent utilisée dans la littérature, longue et coûteuse, n'est que rarement couronnée de succès par l'identification d'une anomalie génique chez l'humain. Les raisons sont multiples et, parmi elles, on retrouve :

- la différence entre les deux espèces ;
- l'effet de l'environnement sur la gamétogenèse, les souris étant, elles, dans un environnement contrôlé en animalerie.

## Conclusion

Les anomalies génétiques entraînant une altération de la fertilité pour l'un des deux sexes sont de très bons candidats en vue d'une étude pour l'autre sexe. Cela est valable pour l'ensemble des gènes ayant une action ubiquitaire ou dont la protéine agit dans une voie commune aux deux sexes comme l'est l'axe hypothalamohypophysaire.

**Conflit d'intérêt :** aucun.

## Références

- Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, et al (1990) Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. *Nature* 348 (6300):448–50
- Parma P, Radi O, Vidal V, et al (2006) R-spondin1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy. *Nat Genet* 38(11):1304–9
- Wagner T, Wirth J, Meyer J, et al (1994) Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9. *Cell* 79(6):1111–20
- Bishop CE, Whitworth DJ, Qin Y, et al (2000) A transgenic insertion upstream of SOX9 is associated with dominant XX sex reversal in the mouse. *Nat Genet* 26(4):490–4
- Lourenco D, Brauner R, Lin L, et al (2009) Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 360(12):1200–10
- Correa RV, Domenice S, Bingham NC, et al (2004) A microdeletion in the ligand-binding domain of human steroidogenic factor 1 causes XY sex reversal without adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 89(4):1767–72
- Shen WH, Moore CC, Ikeda Y, et al (1994) Nuclear receptor steroidogenic factor 1 regulates the mullerian inhibiting substance gene: a link to the sex determination cascade. *Cell* 77(5):651–61
- Lipkin SM, Moens PB, Wang V, et al (2002) Meiotic arrest and aneuploidy in MLH3-deficient mice. *Nat Genet* 31(4):385–90
- Christensen GL, Ivanov IP, Atkins JF, et al (2005) Screening the SPO11 and EIF5A2 genes in a population of infertile men. *Fertil Steril* 84(3):758–60
- Mandon-Pepin B, Touraine P, Kuttann F, et al (2008) Genetic investigation of four meiotic genes in women with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol* 158(1):107–15
- Bolor H, Mori T, Nishiyama S, et al (2009) Mutations of the SYCP3 gene in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Hum Genet* 84(1):14–20
- Miyamoto T, Hasuike S, Yogev L, et al (2003) Azoospermia in patients heterozygous for a mutation in SYCP3. *Lancet* 362 (9397):1714–9
- Dieterich K, Soto Rifo R, Faure AK, et al (2007) Homozygous mutation of AURKC yields large-headed polyploid spermatozoa and causes male infertility. *Nat Genet* 39(5):661–5
- Hardelin JP, Leveilliers J, Blanchard S, et al (1993) Heterogeneity in the mutations responsible for X chromosome-linked Kallmann syndrome. *Hum Mol Genet* 2(4):373–7
- Muscattelli F, Strom TM, Walker AP, et al (1994) Mutations in the DAX1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Nature* 372(6507):672–6
- de Roux N, Young J, Misrahi M, et al (1997) A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med* 337(22):1597–602
- Bianco SD, Kaiser UB (2009) The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 5(10):569–76
- Tapanainen JS, Aittomaki K, Min J, et al (1997) Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet* 15(2):205–6
- Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, et al (1995) Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 82(6):959–68
- Vialard F, Mandon-Pepin B, Pellestor F, et al (2009) Anomalies génétiques et infertilité masculine. *Andrologie* 19(1):1–15
- De Braekeleer M, Dao TN (1990) Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 5(5):519–28
- Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, et al (2002) Genes and translocations involved in POF. *Am J Med Genet* 111(3):328–33
- Gekas J, Thepot F, Turleau C, et al (2001) Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum Reprod* 16(1):82–90
- Gabriel-Robez O, Ratomponirina C, Dutrillaux B, et al (1986) Meiotic association between the XY chromosomes and the autosomal quadrivalent of a reciprocal translocation in two infertile men, 46,XY,t(19;22) and 46,XY,t(17;21). *Cytogenet Cell Genet* 43(3–4):154–60
- Leng M, Li G, Zhong L, et al (2009) Abnormal synapses and recombination in an azoospermic male carrier of a reciprocal translocation t(1;21). *Fertil Steril* 91(4):1293 e17–e22
- Rizzolio F, Bione S, Sala C, et al (2006) Chromosomal rearrangements in Xq and premature ovarian failure: mapping of 25 new cases and review of the literature. *Hum Reprod* 21(6):1477–83
- Roux C, Tripogney C, Morel F, et al (2005) Segregation of chromosomes in sperm of Robertsonian translocation carriers. *Cytogenet Genome Res* 111(3–4):291–6
- Martin RH (2008) Cytogenetic determinants of male fertility. *Hum Reprod Update* 14(4):379–90
- Molina Gomes D, Hammoud I, Bailly M, et al (2009) Preconceptional diagnosis for Robertsonian translocation as an alternative to preimplantation genetic diagnosis in two situations: a pilot study. *J Assist Reprod Genet* 26(2–3):113–7
- Perez Mayorga M, Gromoll J, Behre HM, et al (2000) Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 85(9):3365–9
- Greb RR, Behre HM, Simoni M (2005) Pharmacogenetics in ovarian stimulation – current concepts and future options. *Reprod Biomed Online* 11(5):589–600
- Shimoda C, Koh E, Yamamoto K, et al (2009) Single nucleotide polymorphism analysis of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor in Japanese with male infertility: identification of codon combination with heterozygous variations of the two discrete FSH receptor gene. *Endocr J* 56(7):859–65
- Ahda Y, Gromoll J, Wunsch A, et al (2005) Follicle-stimulating hormone receptor gene haplotype distribution in normozoospermic and azoospermic men. *J Androl* 26(4):494–9
- Matzuk MM, Lamb DJ (2002) Genetic dissection of mammalian fertility pathways. *Nat Cell Biol* 4 (Suppl):S41–S9
- Matzuk MM, Lamb DJ (2008) The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nat Med* 14(11): 1197–213