

# **Génétique et Infertilité Masculine**

**Dr Sophie DAHOUN, MD**

**Dr Hervé LUCAS, MD, PhD**

# Epidémiologie de l'infertilité masculine

---

12%-15% des couples ont des difficultés à procréer

20%-47% des cas : l'homme en cause

Phénotype d'infertilité masculine :

10% dans la population humaine

Causes nombreuses mais étiologie dans 35-60% seulement.

*De Kretzer DM, Lancet 1997*

---





---

Cas familiaux reportés de longue date.

*1970, 1974, 1979, 1980, 1981 : blocage méiotique.*

## Anomalies chromosomiques au premier plan.

Evolutions techniques très rapides.

Malgré cela, peu d'infertilité sont génétiquement identifiées.

Mécanismes de régulation de la spermatogenèse méconnus.

---

# Les Syndromes

Maladie génétique + défaut de masculinisation

---

- Syndrome de Kallmann
  - Hypoplasie congénitale congénitale des surrénales
  - Atrophie musculaire spino-bulbaire
  - Dystrophie myotonique
  - Adrénoleucodystrophie
  - Syndrome de Bardet-Biedl
  - Syndrome de kears-sayre
  - Syndrome de Noonan.....
-



# Le Caryotype

---

Caryotype « lymphocytaire » (ou « gamétique »)  
Constitutionnel ou *de novo*

Anormal pour 7,1-12% des patients infertiles (x10-15 / fertiles)

- AZOOSPERMIQUES : 14,5-17,3 %
- OLIGOSPERMIQUES : 5,1-10,6 %



Anomalies de **nombre** ou de **structure**  
(complexes synaptonémaux et vésicule sexuelle):

---

# Le Caryotype lymphocytaire ou gamétique

➔ Anomalies de **nombre** donnant une infertilité masculine

Syndrome de Klinefelter (47, XXY) (1/1080 garçons)

Hommes (47, XYY)

Hommes (47, XY, + chromosome surnuméraire)....

➔ Anomalies de **structure** (anomalie de répartition du matériel chromosomes)

Inversion d'un segment au sein d'un même chromosome

Translocation réciproque (2 chromosomes différents)

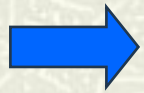
Translocation Robertsonienne (2 chromosomes acrocentr. fusionnés)....

Cause ou conséquence de l'infertilité : mécanisme d'appariement chromosomique défectueux lors de prophase de méiose I des spermatocytes I induisant déficit de spermatogenèse



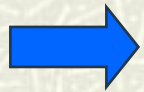
# Mécanismes proposés pour expliquer l'arrêt ou la déficience de spermatogenèse

---

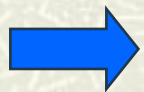


Interaction X-autosomes :

*anomalies des Chrom. Sexuels des enfants de l'ICSI*



Mésappariement des chromosomes homologues au cours de la spermatogenèse. +++

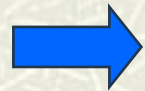


Malformation anatomique de la gonade.

---

# Les analyses géniques

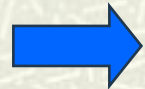
---



Microdélétion de gènes du chromosome Y

1976, Tiepolo et Zuffardi : 6 patients azoospermiques ont délétion du bras long du chromosome Y.

Notion de facteur AZF, *Azoospermia factor*



Mutation du gène CFTR *Cystic Fibrosis Transmembrane Factor* et agénésie bilatérale des canaux déférents (ABCD)

Affection congénitale le + souvent autosomique récessive 1/1000

6-8% des azoospermies obstructives

Présente chez 98% des patients atteints de mucoviscidose

Sperme acide et de faible volume

---



# Le Chromosome Y



## Microdélétion AZF

AZF possède 3 locus AZF a-c

- Délétion AZFa : Sertoli Cell Only syndrome + petit vol. testis
- Délétion AZFb (*RBM1*, *RBM2*...) : gènes codant pour protéine nucléaire régulant l'épissage dans ce tissu. Blocage méiotique (FSH normale).
- Délétion AZFc (*DAZ*, *SPGY1*) : gènes codant pour protéines de liaison à l'ARN dans testis uniquement. Sertoli cell Only et spermatogénèse +/- conservée.

Délétion *de novo* ou transmise.

37 % des patients azoospermes (15%)

22% des patients oligospermiques graves (<1M spz/ml) (8%)

Microdélétion de petites taille et polymorphisme.

# Microdélétion du chromosome Y

---

- ➔ Importance de détection chez Azoosperme et Oligospermes.
- ➔ Standardisation des sondes  
Phénotype-génotype (intensité du trouble de la spermatogenèse).
- ➔ Importance du conseil génétique. Microdélétion et anomalies (fertilité ou autre) chez l'enfant mâle.

## En conclusion :

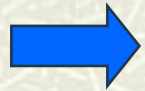
Faire la recherche de mutation CFTR chez Oligo-azoospermes

Importance d'une équipe multidisciplinaire, gynécologues, généticiens, uro-andrologues, biologistes, psychiatre...

---



# Le gène CFTR



31 mutations recherchées actuellement avec les « trousse ».

$\Delta F508$  : 42 % des patients ABCD

Cas particulier des ABCD sans mutation CFTR (ABCD et Agénésie rénale unilatérale, Syndrome de Young)

Nombreuses mutations composites

Phénotype-génotype mal corrélé (intensité de la maladie pulmonaire, étendue de l'agénésie déférent-VS).

Variant 5T : x 4-5 chez sujets ABCD (40%) / pop. Nale (10%).

La plupart des hommes 5T ont aussi mutation sévère de l'autre allèle du CFTR.

Normosperme : **1/25** mutation hétérozygote de CFTR

Azoosperme, Oligosperme : **1/10**

# Mutation du gène CFTR

---

- ➔ Importance de détection chez Azoosperme et Oligospermes.
- ➔ Procréation des sujets mucoviscidosiques.
- ➔ Recherche chez la mère.
- ➔ Importance du conseil génétique.

## En conclusion :

Faire la recherche de mutation CFTR chez Oligo-azoospermes

Importance d'une équipe multidisciplinaire, gynécologues, généticiens, uro-andrologues, biologistes, psychiatre...

---



# CONCLUSION

➔ Anomalies sévères du sperme et ICSI :

- Caryotype, mutation CFTR, microdélétion du chromosome Y.
- Importance pour le diagnostic étiologique et le conseil génétique.
- LES ENFANTS DE L'ICSI : environ 2-3 fois plus d'enfants malformés à la naissance. Que dire de leur fertilité future, de la transmission d'anomalies géniques aux générations futures...

**PUB : Congrès de la Société d'Andrologie de Langue Française (SALF) le 13 décembre 2002 à Genève (CICG)...**

**Les enfants de l'ICSI, Pr I.Cook, Pr P.Barrière, Dr S.Epelboin, Dr P.Thonneau...**

# Penser maladie Génétique devant une infécondité masculine

---

## Première consultation :

Observation du morphotype du patient.

Interrogatoire précis sur les antécédents personnels et familiaux : tableau complexe d'une maladie génétique, diagnostic connu dans la famille ou non encore porté (consanguinité, maladie rénale, bronchite à répétition.

## Examens de routine :

Bilan spermiologique (azoo-oligospermie, asthénospermie ou akinéto-spermie sans nécrospermie, tératospermie spécifique...

Biochimie du plasma séminal, Volume et Ph du sperme).

Bilan hormonal et génétique en fonction du contexte.

---



# **Génétique de l'infertilité masculine**

Connaissances n'ayant pas  
encore d'implication clairement  
définies en pratique courante

# LE FISH sur les spermatozoïdes

Prédisposition de certains chromosomes aux non disjonctions

Shi et Martin Cytogenet Cell Genet, 2000

0,26% gonosomes

0,15% autosomes

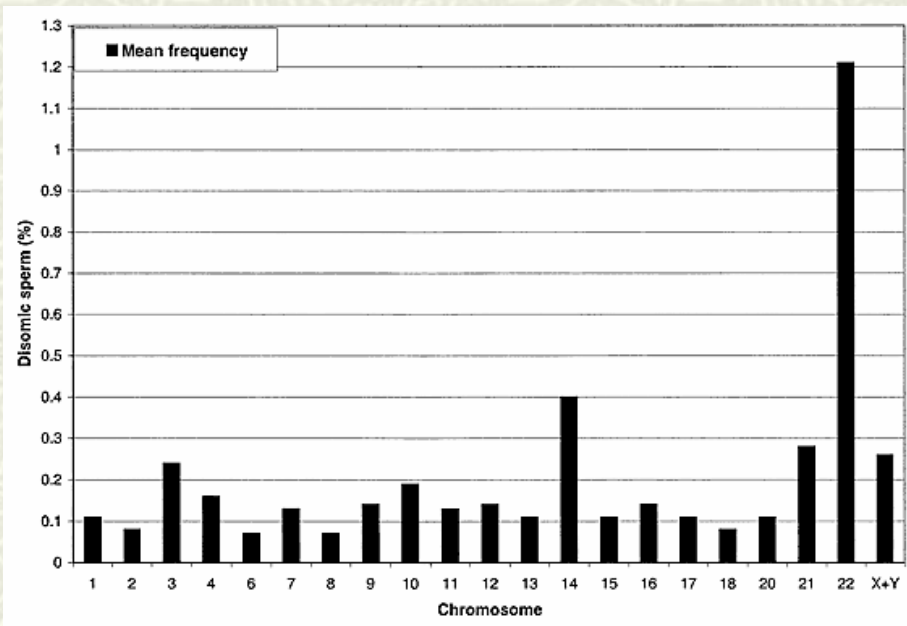
Prédominance 14,21,22

(cf fréquences avortement spontanés)

Prédominance chromosomes sexuels

Susceptibilité aux non disjonction

Pas d'influence de l'âge





# FISH et spermatozoïdes fertiles

Shi et Martin *Cytogenet Cell Genet*, 2000

---

50 publications

> 5 millions spermatozoïdes

500 hommes fertiles => 10 000 par donneur

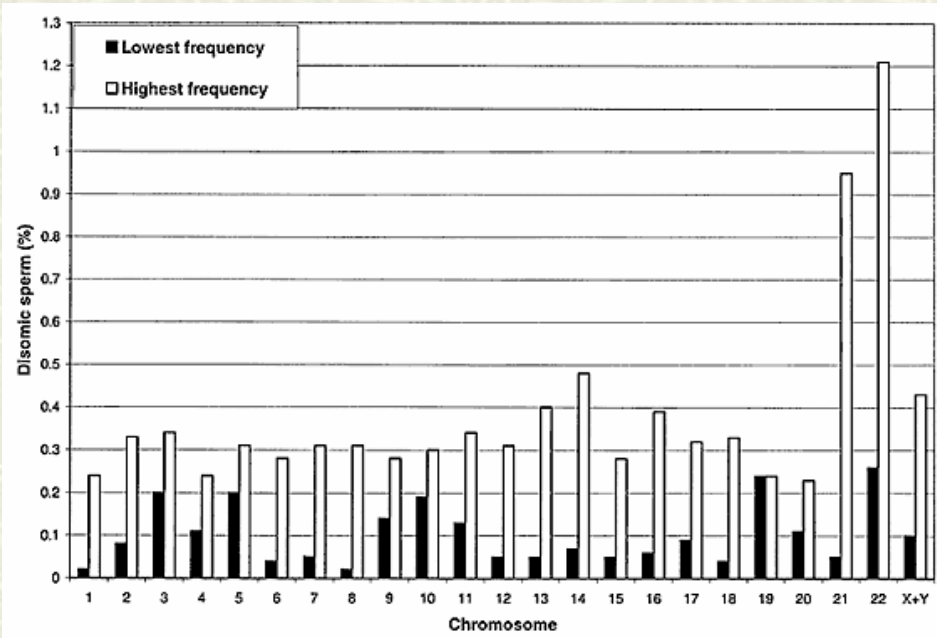
2 sondes autosomiques, ou 3 sondes 1 autosome + sexuels  
pb différentiation disomie et diploidie si 1 autosome et 1  
gonosome

nullisomie artefact (défaut d'hybridation)

---

# Valeurs de bases disomies spermatozoides (non stériles)

Shi et Martin Cytogenet Cell Genet, 2000



**différences méthodologique: nécessité d'avoir 3 sondes pour déterminer la ploïdie**

**=> 1 autosome et X,Y**

**sondes centromériques ++**

**locus spécifiques ++**

**sonde télomérique - (14)**

**interprétation signaux**

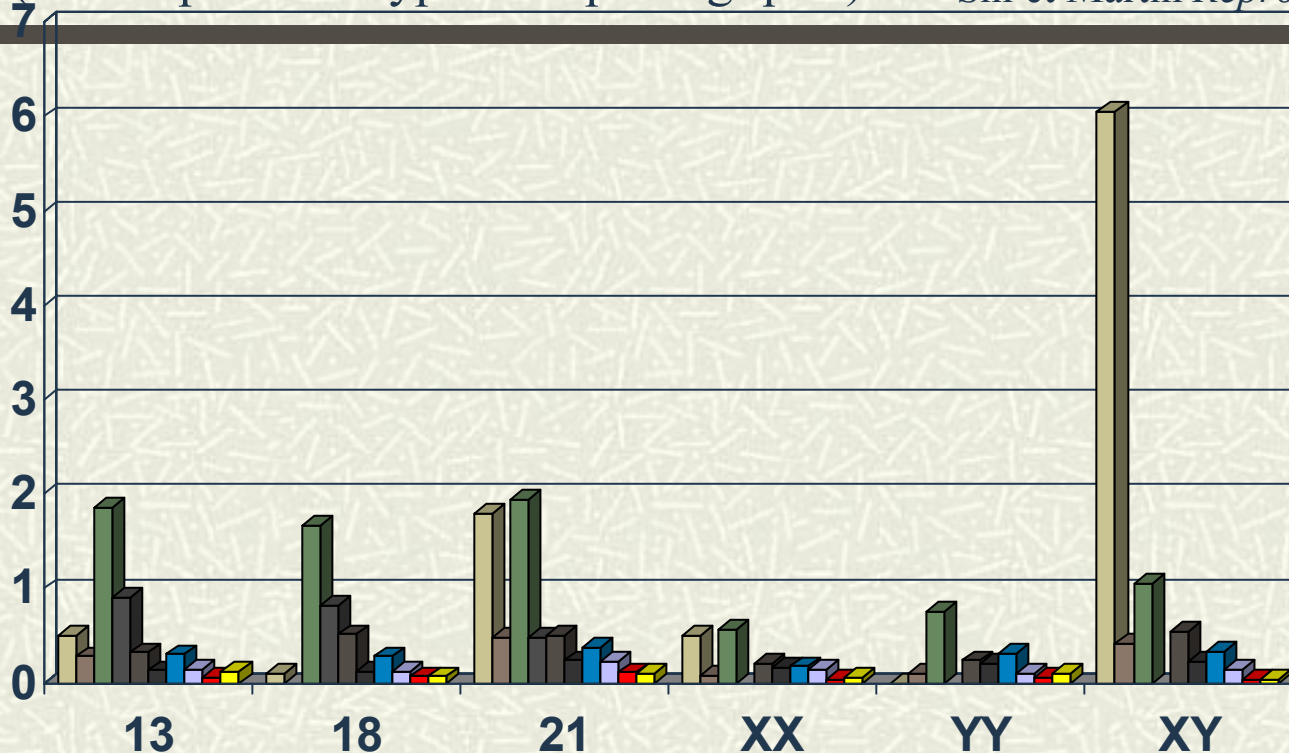
Pb: définition des critères du spermogramme  
score de Kruger



# Hommes infertiles et spermogramme anormal: OAT

(sans séparer les types morphologiques)

Shi et Martin *Reproduction* 2001



- multicolores sondes 1,12,13,21,X,Y sur 10 000 spermatozoïdes (100 patients)  
résultats variables selon les séries
- augmentation significative des non disjonctions pour les chromosomes sexuels en accord avec les données prénatales => nondisjonctions XY 14 fois + que témoins

## Hommes infertiles et spermogramme anormal:

Shi et Martin *Hum. Reprod.* 2001

anomalie mobilité

---

- pas d'association entre le taux de disomie et la mobilité
- pas de différences entre hommes normaux et hommes infertiles même après la méthode de migration ascendante (swim-up) pour toutes les séries

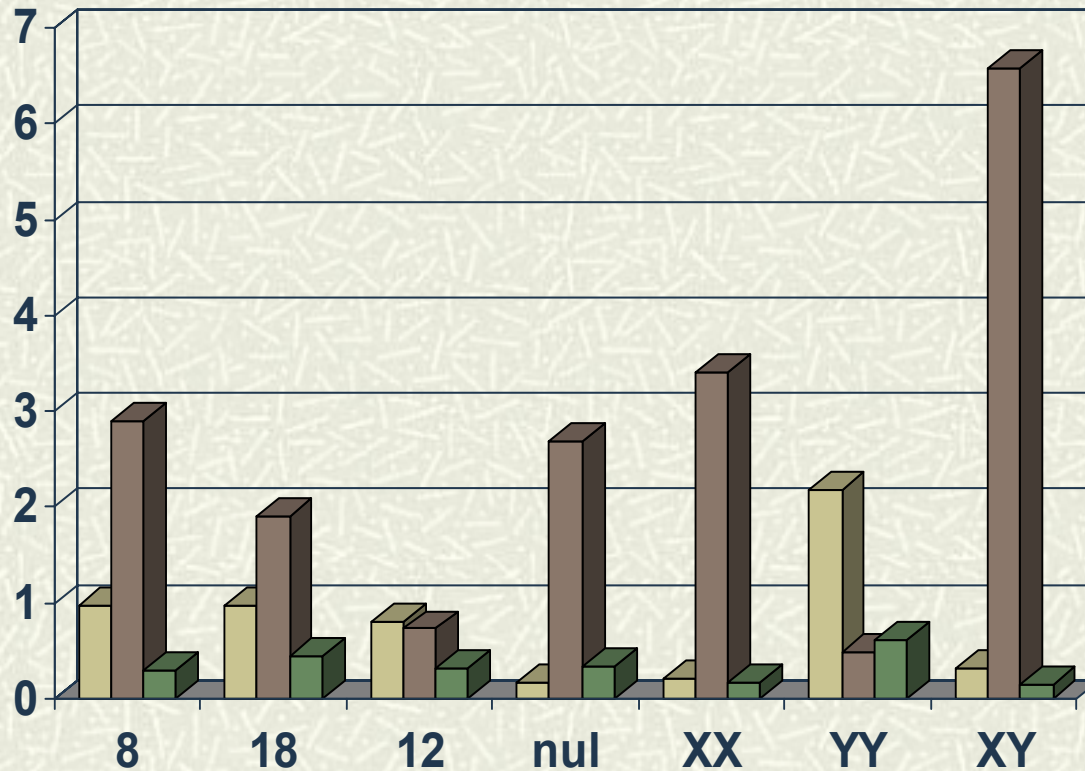
rôle gènes : dynéines, RFX, dans dyskinésies flagellaires

---

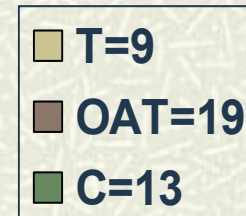


# tératospermie et oligotératospermie:

Calogero et al. *Hum. Reprod.* 2001



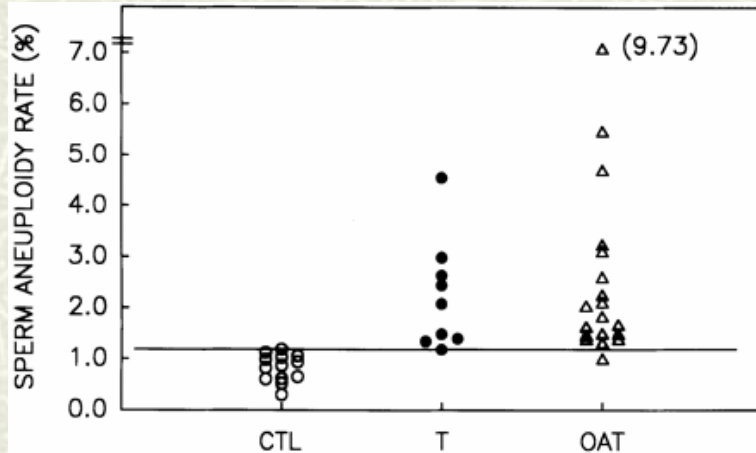
2,08% A?  
1,83% OAT?  
0,87% controles?



ratio X/Y 1:1  
pas de différence statistiquement significative pour 12

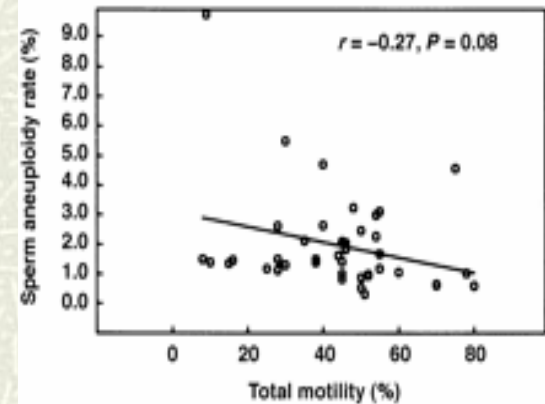
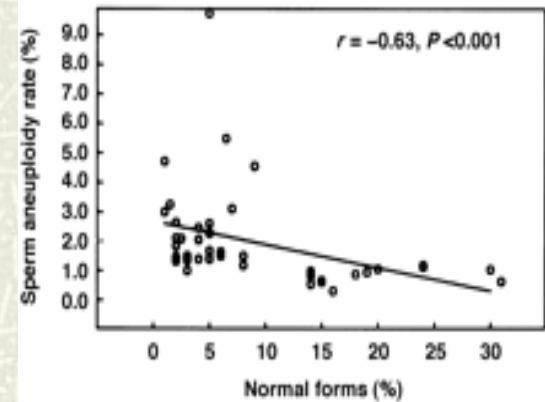
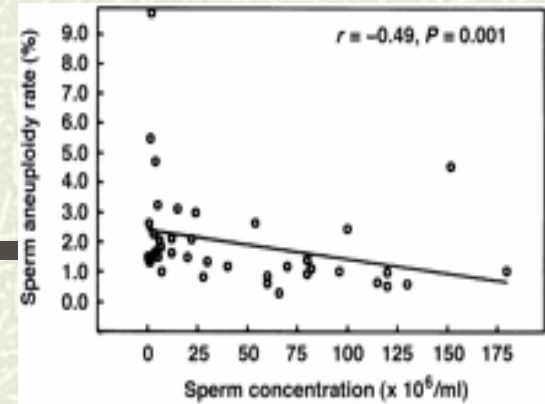
# Aneuploidies T, OAT:

Calogero et al. *Hum. Reprod.* 2001



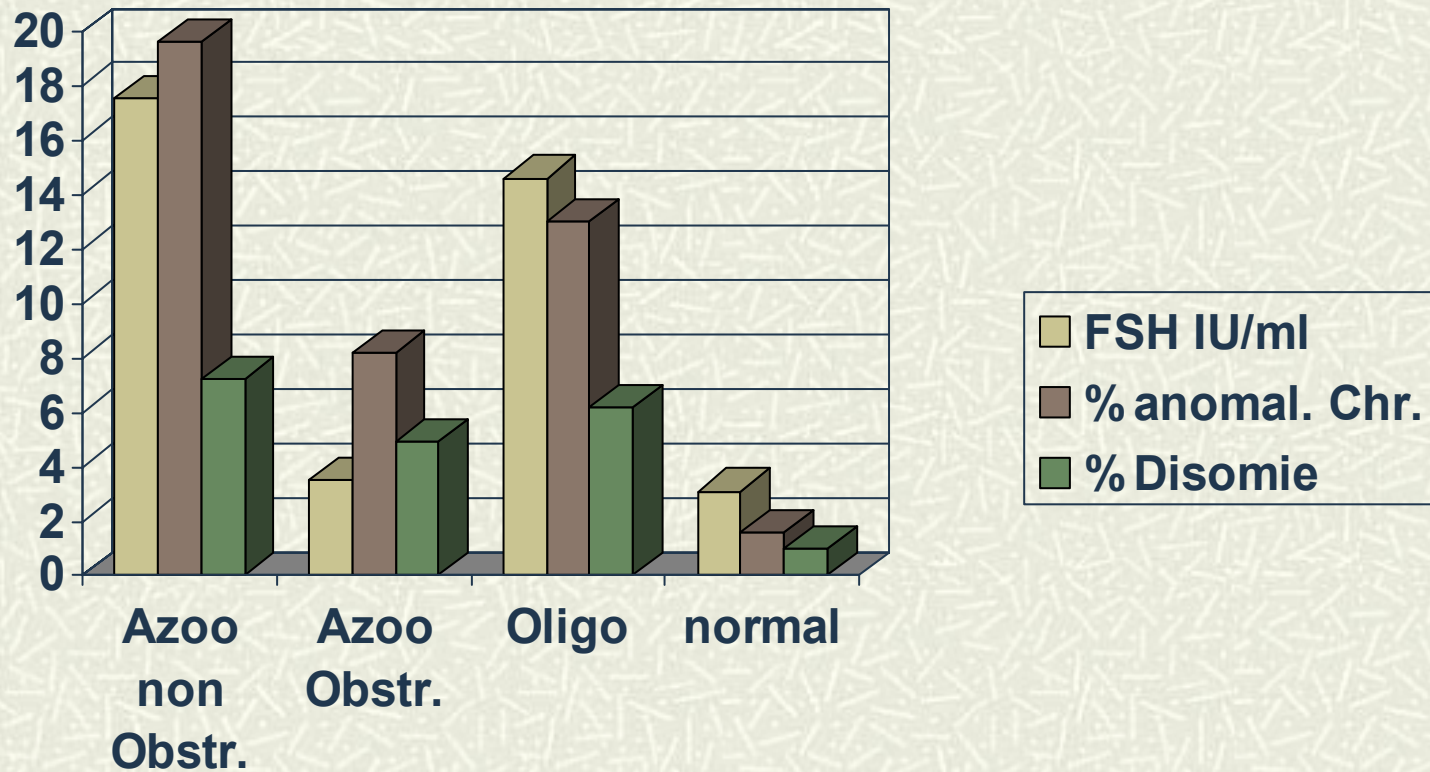
Association entre aneuploidies et morphologie

2,08% T  
1,83% OAT  
0,87% contrôles





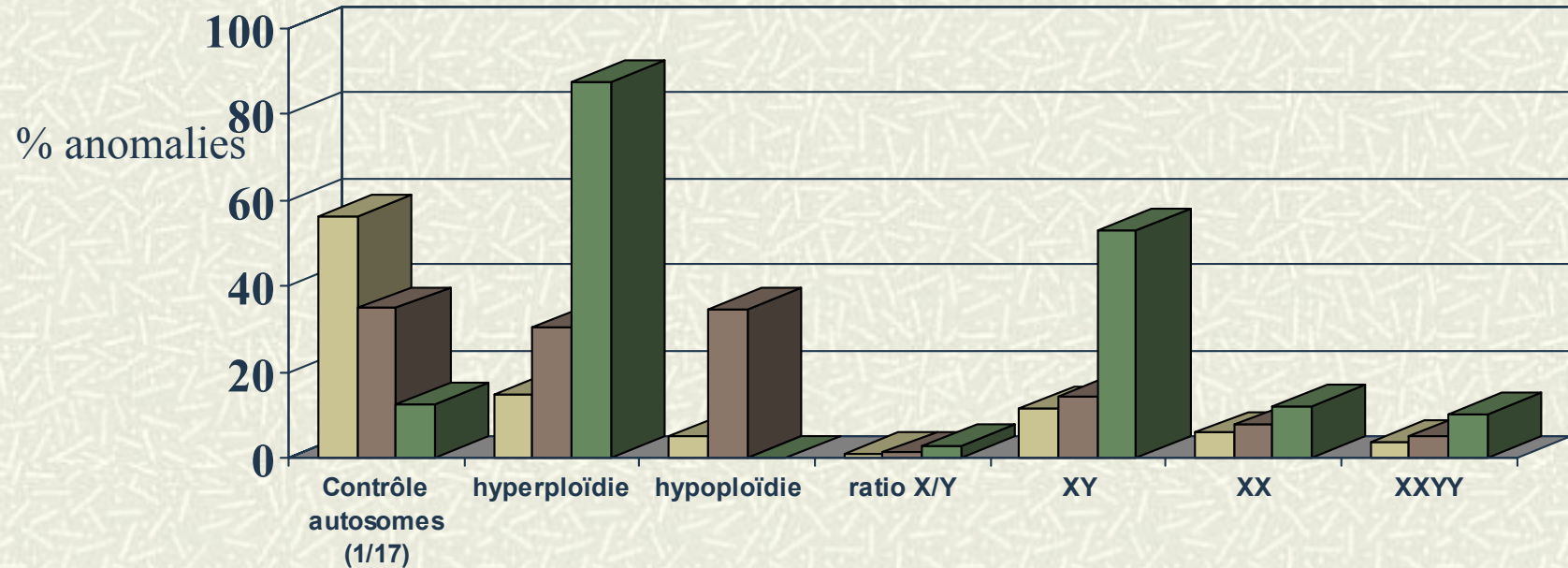
# Lien entre facteur testiculaire sécrétoire (FSH élevée) et aneuploidies spermatozoides Levron et al. *Fertil. Steril.*, 2001



•erreurs pour X Y significativement plus fréquentes que pour le Chr.18

# cellules rondes, cellules immatures par extraction sperme testiculaire (TESE) Bernardini et al. *Hum. Reprod.*, 2000

■ Sperm ■ rondes? ■ immat.?

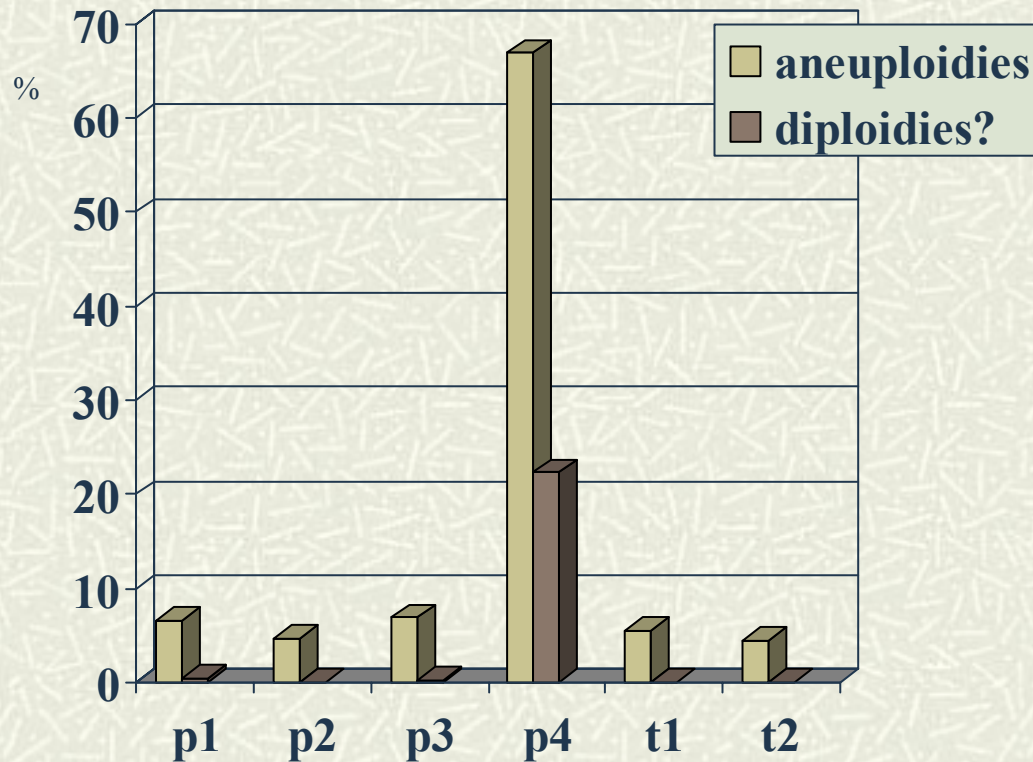


spermatozoides disomiques XY erreur miéiose 1  
cellules Immatures :spermatocytes I  
le pourcentage d'anomalies dépend de degré de maturation



# anomalies morphologiques et anomalies chromosomiques

Viville et al. *Hum. Reprod.* 2000



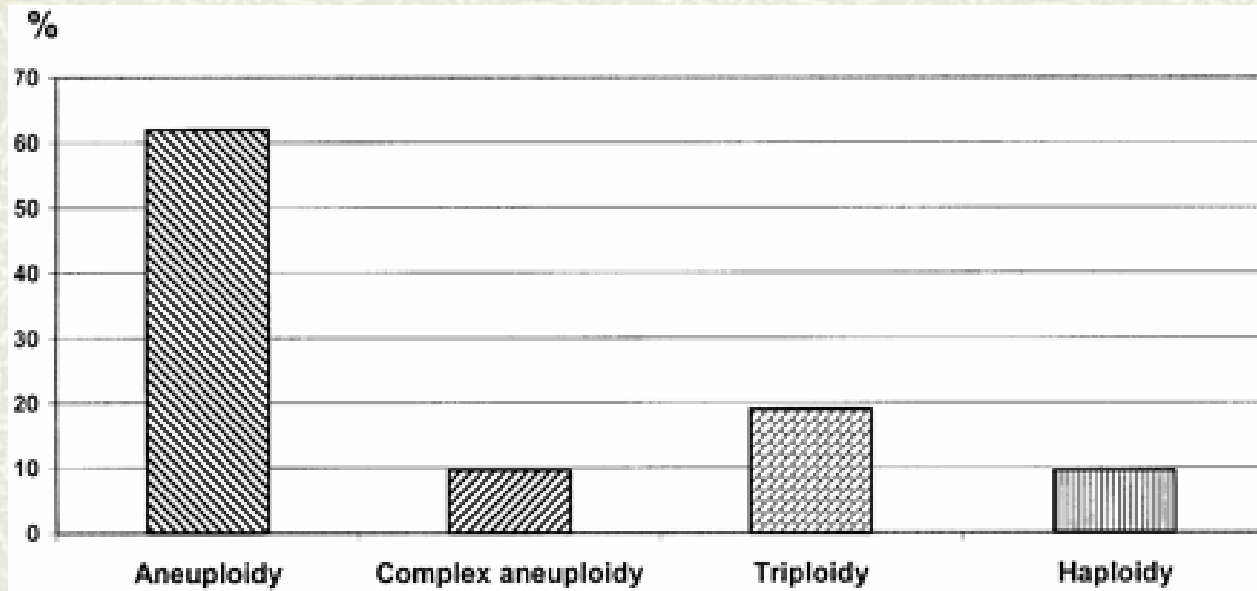
100% de formes anormales FSH normales

**p1** 1,5% flagelle court // **p2** 100% globozoospermie

**p3** 96% acrosomes anormaux // **p4** 64% **macrocéphalie**

# Megalo-pinhead spermatozoïdes et embryons

Yakin et Kahraman *Hum. Reprod.* 2001



7 cas de mp 35 embryons 60% anomalies



## Un cas de 100% spermatozoides anormaux :

Int Veld et al., *Hum. Reprod.* 1997

tête macrocephale, multiple flagelle

100% FISH anormaux

40% diploidie

24% triploidies

en plus des anomalies ch. Sexuels

## Aberrations Structurales et Tératospermie (non détectées en FISH)

Lee et al., *Hum. Reprod.* 1996

200 caryotypes (souris)

7% anomalies (Têtes normales)

26% anomalies (Têtes rondes, amorphes, allongées)

## Controverse:

---

Nagy et al. *Hum. Reprod.* 1995

966 microinjections même résultats ICSI  
pas influence nombre, mobilité,  
morphologie

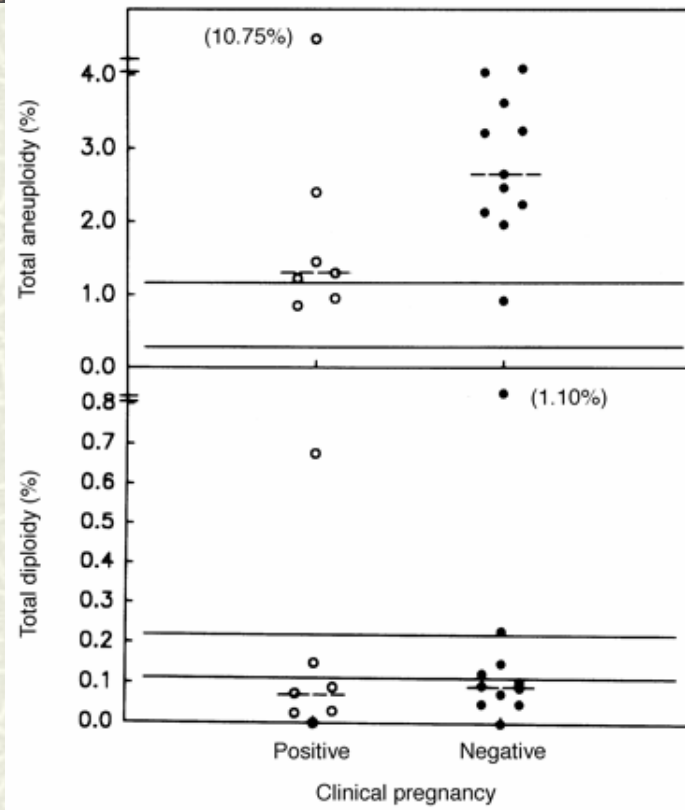
mais ce n 'est pas une étude sur spermatozoides !!

---



# Tératospermie et oligothératospermie: aneuploidies et résultats ICSI

Calogero et al. *Hum. Reprod.* 2001



aneuploidie n'affecte pas la fécondation => 95% !!

grossesse 39% soit 7 couples /18

grossesse survient même si fort taux d'aneuploidie donc risque ++

quid du risque pour l'issue des grossesses

# Résultats ICSI et qualité du sperme

Rubio et al., *Hum. Reprod.* 2001

|                                       | Normal FISH    | Abnormal FISH |
|---------------------------------------|----------------|---------------|
| No. of cycles                         | 108            | 23            |
| No. of patients                       | 31             | 7             |
| No. of MII injected oocytes           | 1137           | 256           |
| No. of 2-pronuclear oocytes (%)       | 768 (71.5)     | 176 (74.5)    |
| Mean no. embryos transferred $\pm$ SD | 2.6 $\pm$ 1.5  | 2.8 $\pm$ 1.8 |
| No. of embryo transfers               | 85a            | 19b           |
| No. of pregnancies (%) <sup>c</sup>   | 31 (36.5)      | 5 (26.3)      |
| Implantation rate (%)                 | 14.9           | 9.9           |
| No. of miscarriages (%) <sup>d</sup>  | 17 (55 %)      | 4 (80 %)      |
| No. of ongoing pregnancies            | 7              | 0             |
| No. of live births                    | 8 <sup>e</sup> | 1             |

<sup>a</sup>60 embryo transfers on day 3 and 25 on day 6.

<sup>b</sup>12 embryo transfers on day 3 and seven on day 6.

<sup>c</sup>Clinical pregnancy rate per transfer.

<sup>d</sup>Miscarriage rate (% of clinical pregnancies).

<sup>e</sup>Six singleton and one twin pregnancies



# Relation entre spermogramme et anomalies meiotiques

Vendrell et al., *Hum. Reprod.* 1999

anomalies méiotiques chez 38% des OAS (103 patients)

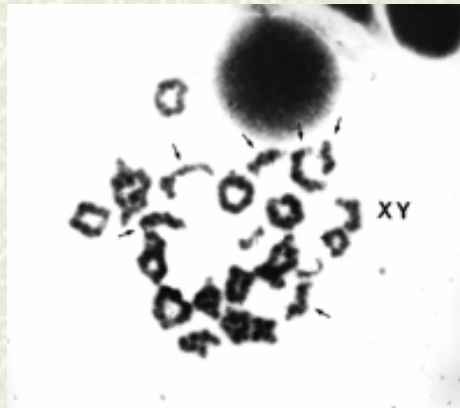
20% arrêt meïose

18% asynapsis

si concentration  $< 0,5 \times 10^6$  asynapsis 40% Total anomalies 87%

si FSH  $> 10$  IU/L asynapsis 23% Total anomalies 55%

Metaphase 1 avec sévère  
réduction du nombre de  
chiasmata



La fréquence des disomies est en relation avec l'oligoasthénospermie suggérant un défaut d'appariement des chromosomes lors de la méiose =>arrêt la spermatogénèse

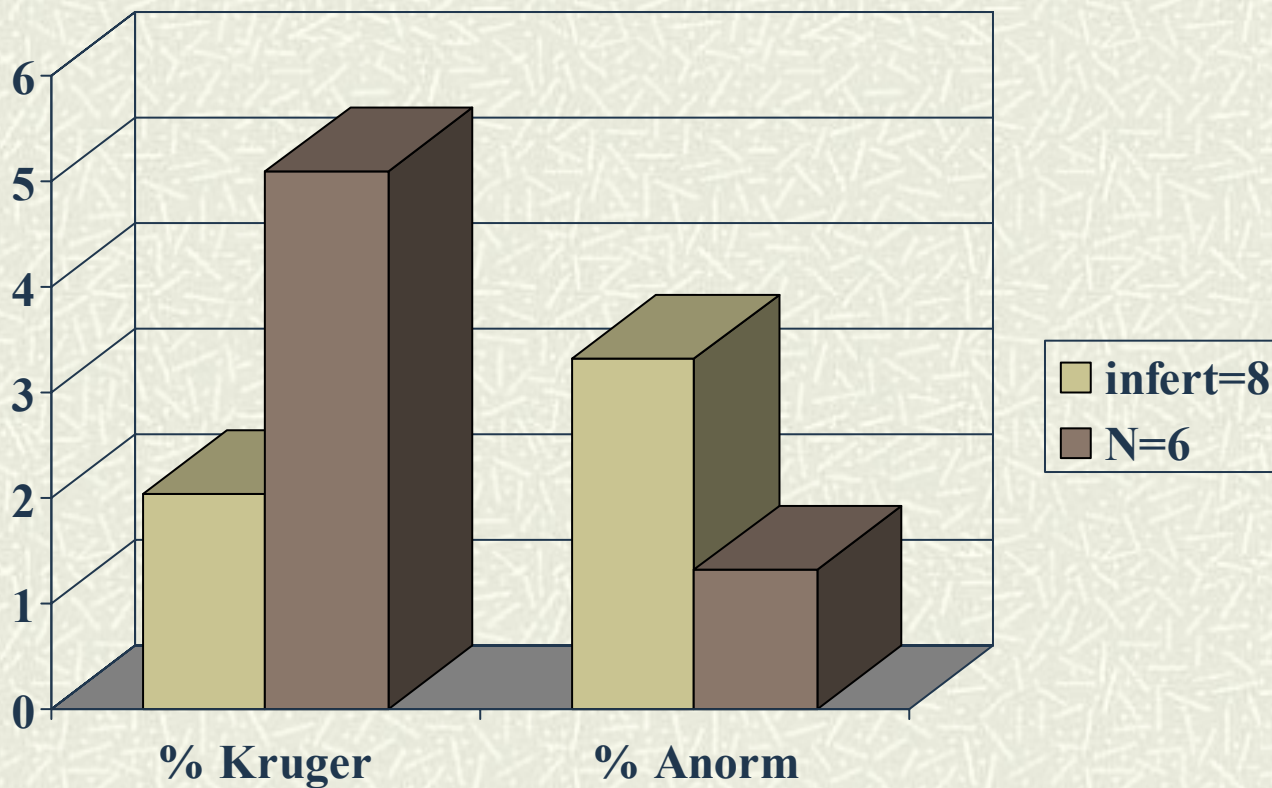
anomalies de la recombinaison provoque des nondysjonction => aneuploidies

Facteur génétiques quels gènes ?? chromosomes instabilité rôle de HspA2 protéine chaperone expression testiculaire (Kovanci et al., *Hum. Reprod.* 2001) complexe synaptonémal

Instabilité mitotique pré spermatocytes contrôle division cellulaire famille gènes MAD (mitotic arrest deficiency) Gazvani et al *Fertil Steril* 2000



Morphologie normale = garantie ? Ryu et al., *Fertil. Steril.* 2001



100 sperm sondes XY18 hommes ionfertiles morphologie normale selon score de Kruger  
1,8 à 5,5% infer contre 0-2,6 temoin