

GENETIQUE DE L'HOMME INFERTILE

Jean Pierre SIFFROI

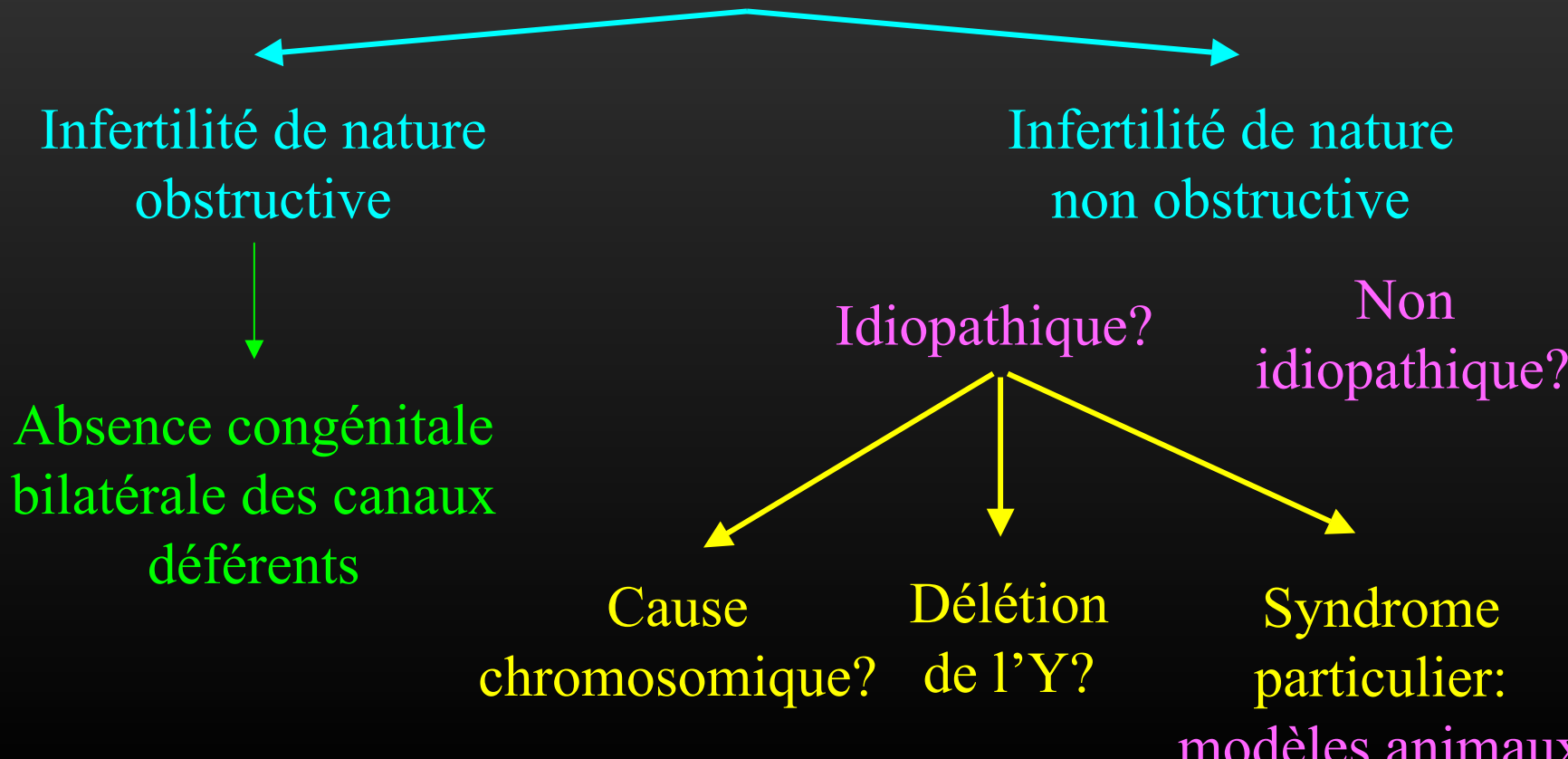
Service d'Histologie, Biologie de la Reproduction et Cytogénétique

Hôpital Tenon, Paris.

jean-pierre.siffroi@tnn.ap-hop-paris.fr

Toute recherche des causes génétiques d'infertilité chez un homme repose d'abord sur:

- un examen clinique rigoureux
- l'interprétation des données biologiques: spermogramme, biochimie séminale, dosages hormonaux, etc...
- l'étude de l'arbre généalogique



Voies génitales masculines et azoospermie obstructive

**Exemple de l'absence congénitale des canaux déférents
CBAVD
(Congenital Bilateral Absence of Vas Deferens)**



**Malformation pratiquement constante
dans la mucoviscidose**



CBAVD = forme génitale de mucoviscidose ?



Si oui : conséquences pour la pratique de l'AMP

**Recherche des mutations du gène CFTR
positive dans environ 80% des cas de CBAVD
(4% dans la population générale)**

50%-60% d'hétérozygotes simples

- **1 mutation grave (classe I, II, III)**
- **1 mutation modérée (classe IV, V)**

20%- 30% de doubles hétérozygotes

- **1 mutation grave + 1 mutation modérée**
- **1 mutation grave + 1 facteur associé**

**10%-20% sans mutation
absence de mutation ou
mutation non détectable ?**

**Recherche de mutation
chez la conjointe :**

- **si - : risque résiduel faible**
- **si + : proposition de diagnostic prénatal**

**Conseil génétique
paradoxalement plus difficile
si la conjointe est porteuse
d'une mutation**

C'est donc le statut génétique de la conjointe qui fait le pronostic

Facteurs de modulation de l'effet des mutations CFTR

Présence de l'allèle 5T



- 11% GTGTGTTTTTTTAAACAG
- 84% GTGTGTTTTTTAAACAG
- 5% GTGTGTTTTAAACAG

9T
7T
5T

Conséquences



60% à 80% des hommes CBAVD ont l'allèle 5T

Excision de l'exon 9 dans 90% des cas



Protéine tronquée

Population générale

**% d'ARNm
CFTR normal**

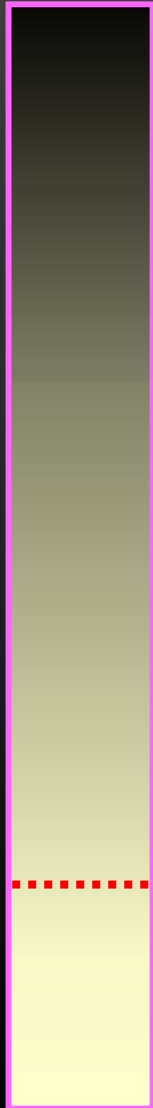
**Phénotype
clinique**

Génotype

PolyT

Mutations

100%



Normal

9T /9T

9T /7T

7T /7T

9T /5T

7T /5T

5T /5T

5T / 7T

7T / 7T

+ / M

m / m

M / M

CBAVD

Mucoviscidose ±

Mucoviscidose ++

Anomalies chromosomiques et spermatogénèse

Anomalies de nombre

Syndrome de Klinefelter

Marqueurs chromosomiques

Double Y

Anomalies de structure

Translocations Robertsoniennes

Inversions

Translocations réciproques

Syndrome de Klinefelter

Syndrome de Klinefelter homogène
47,XXY

Syndrome de Klinefelter en
mosaïque 47,XXY/46,XY

Azoospermie

Oligozoospermie

Fécondité naturelle

IAD

Biopsie testiculaire

Positive

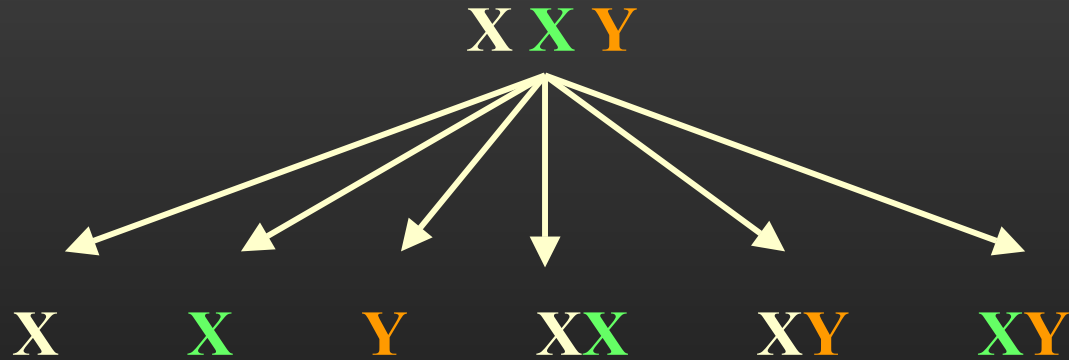
ICSI

Risque pour la
descendance?

Négative

IAD

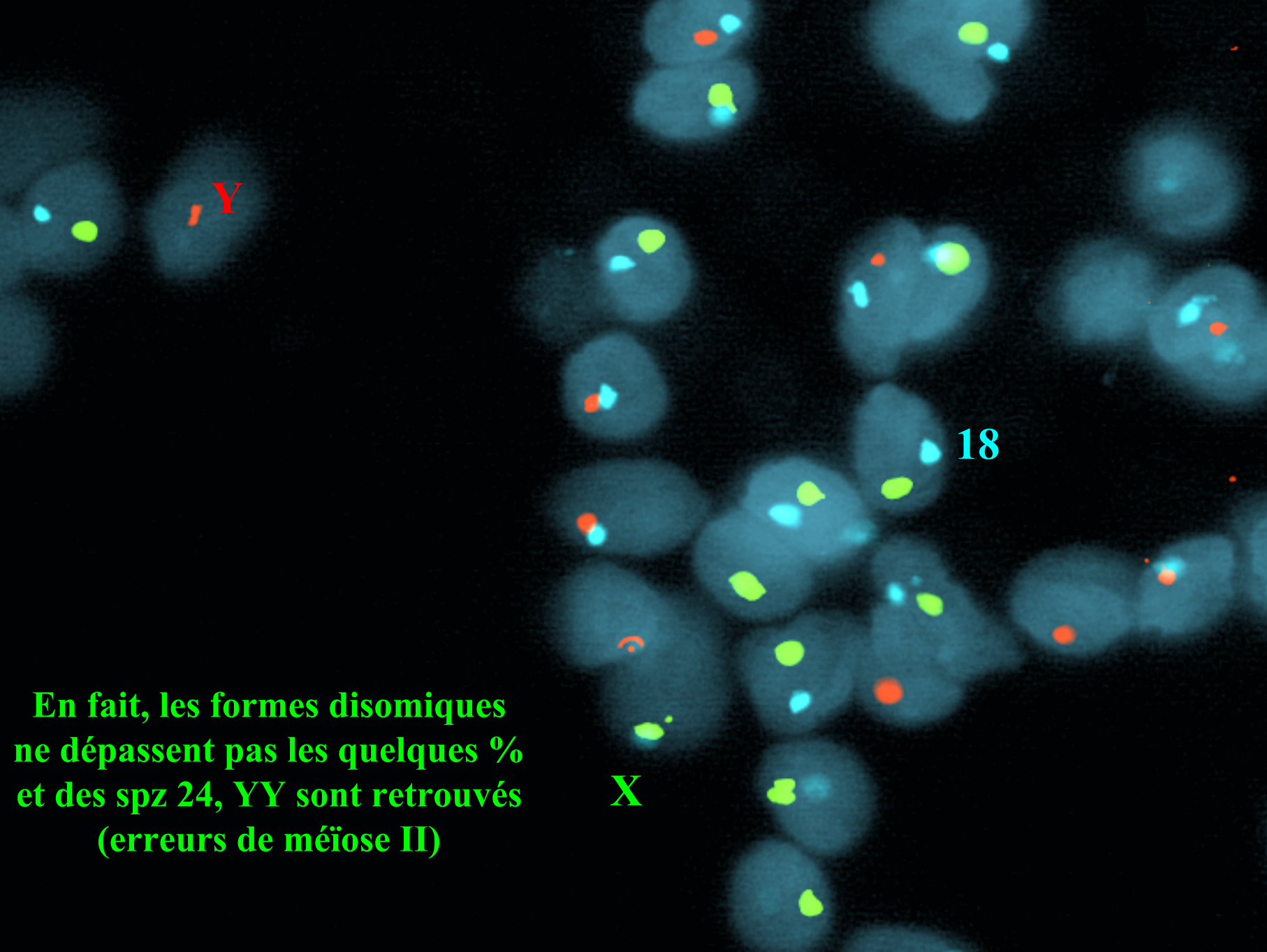
Ségrégation théorique des gonosomes dans les gamètes



2 fois plus de spz 23, X que de 23, Y

Autant de formes normales que de disomiques

Formes disomiques 24, XY > 24, XX



Y

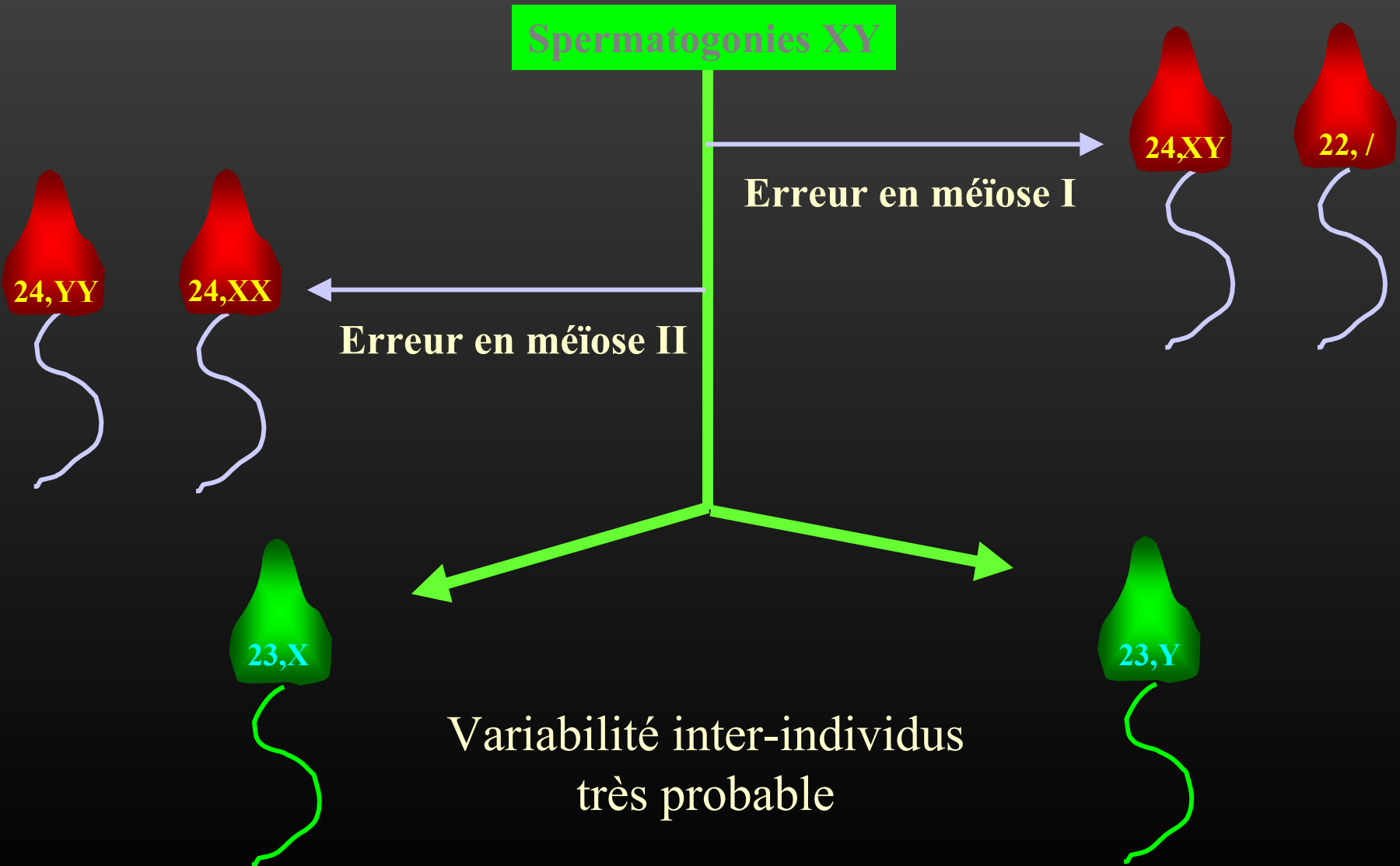
18

X

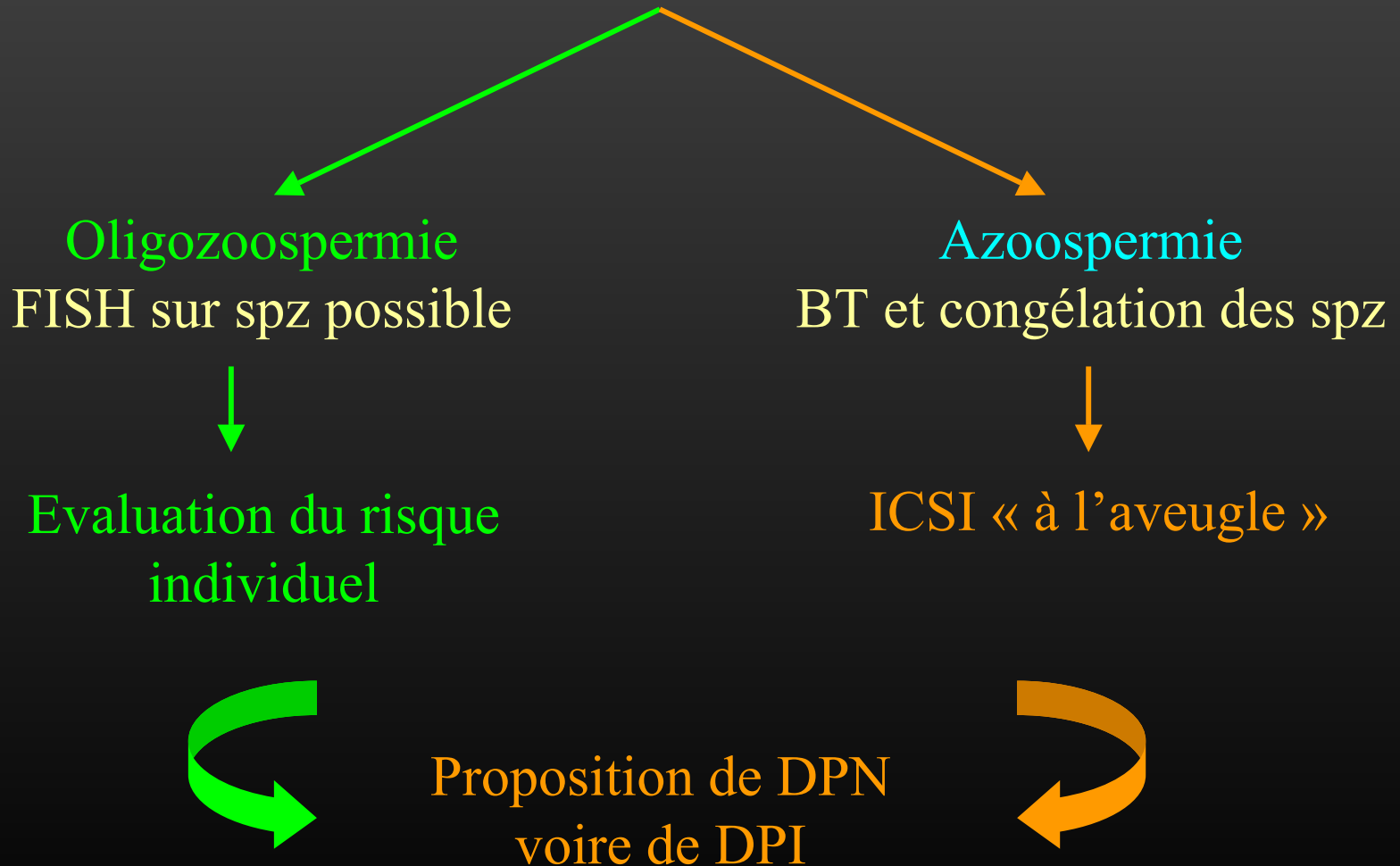
En fait, les formes disomiques
ne dépassent pas les quelques %
et des spz 24, YY sont retrouvés
(erreurs de méiose II)

Hypothèse de l'environnement testiculaire

Spermatogonies XY

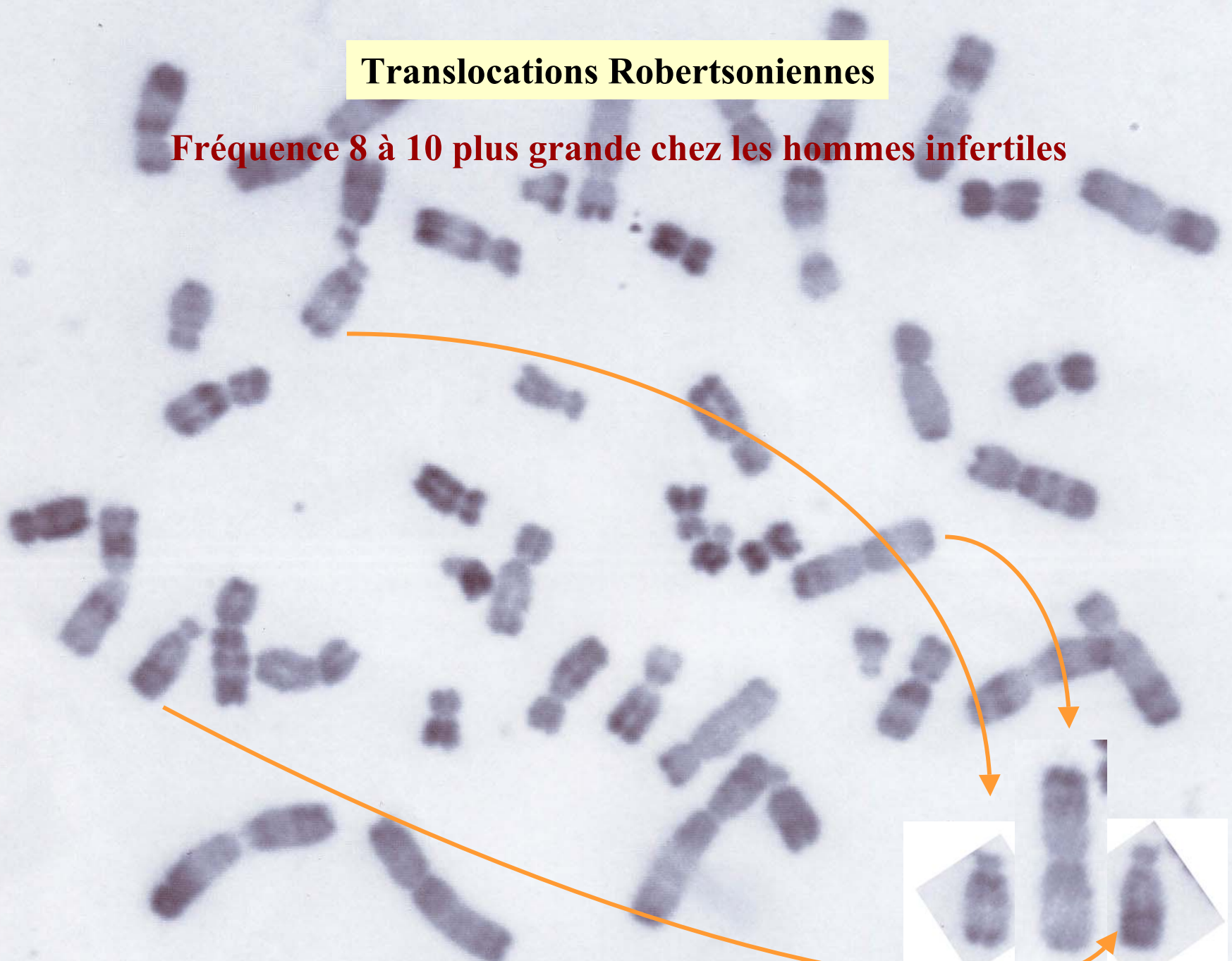


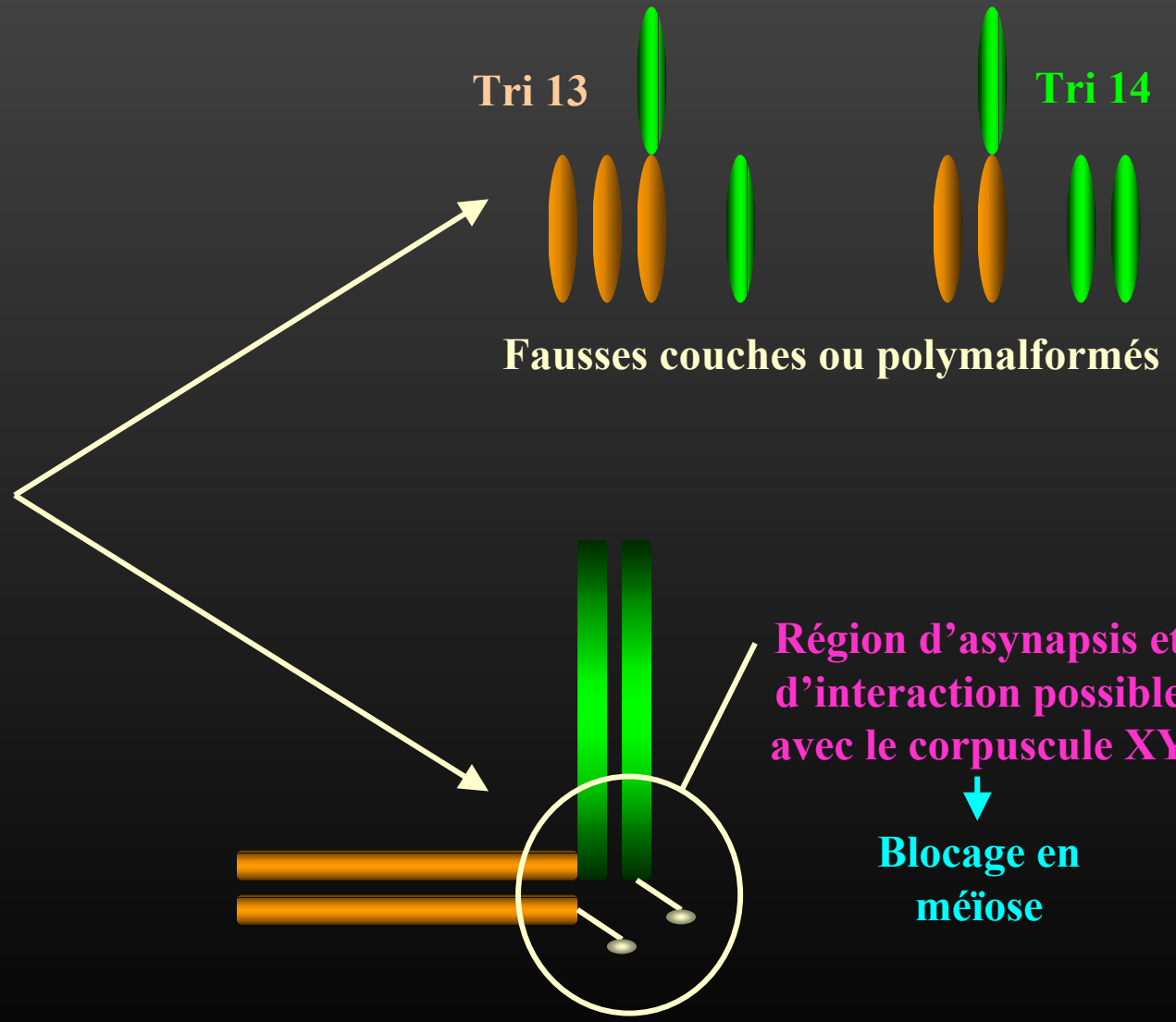
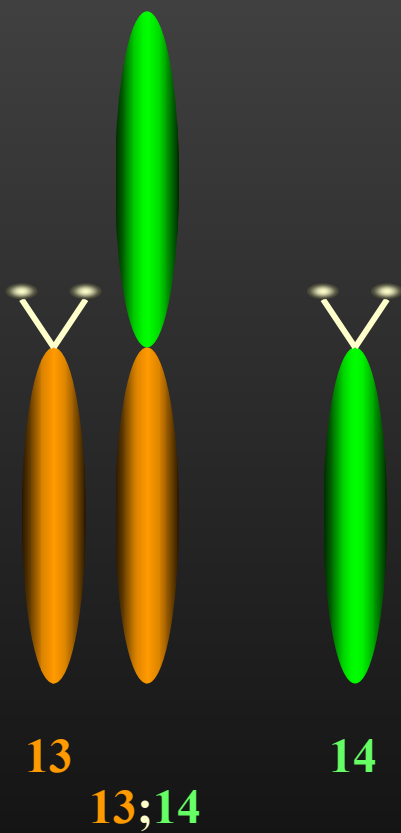
Conduite à tenir pour la prise en charge d'un sujet Klinefelter en AMP



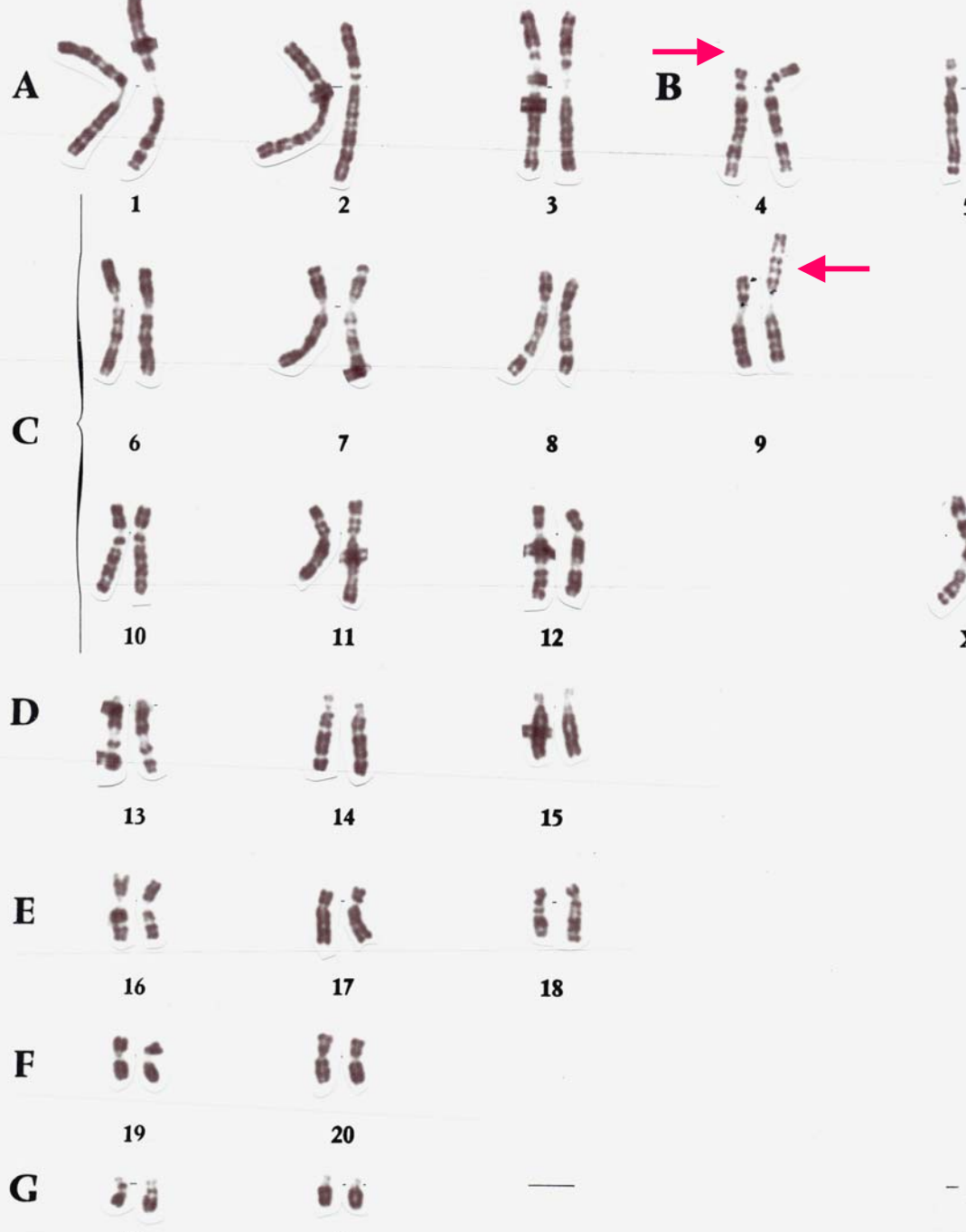
Translocations Robertsoniennes

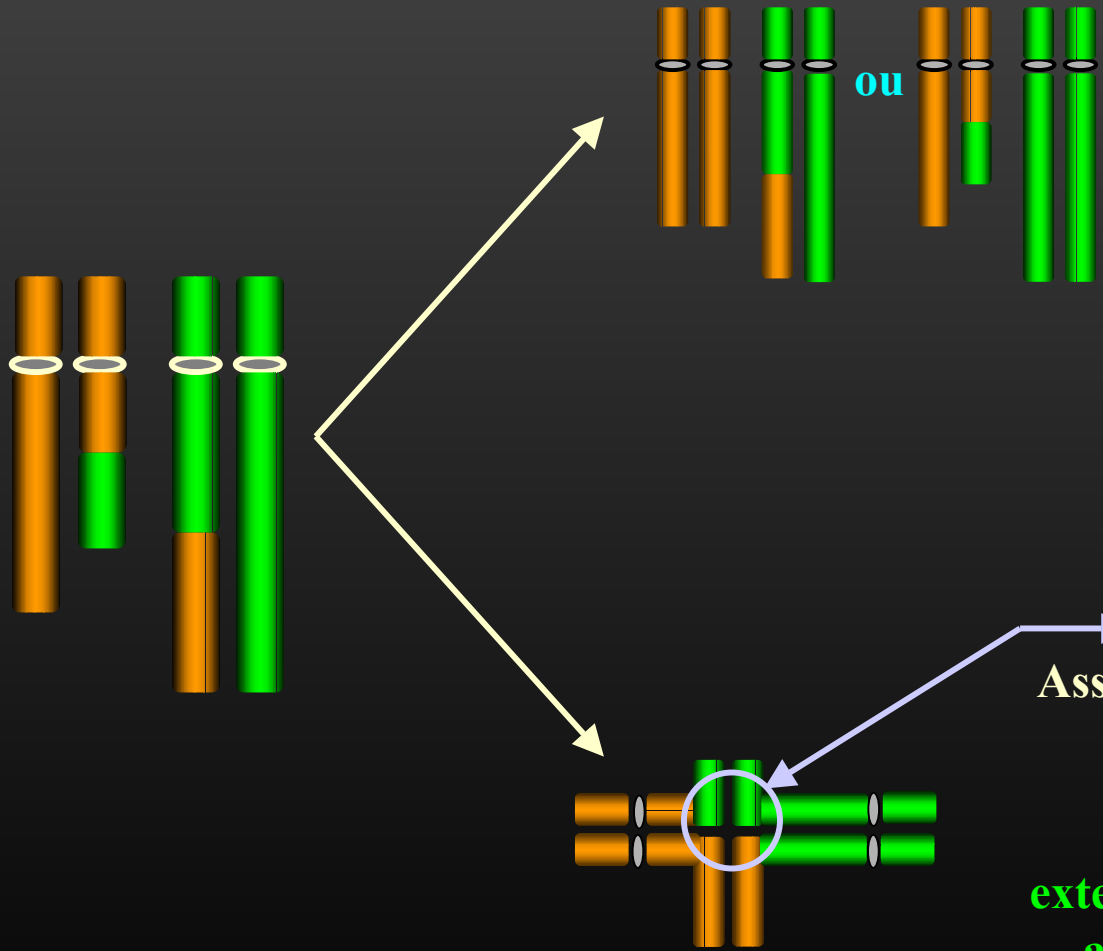
Fréquence 8 à 10 plus grande chez les hommes infertiles





Translocations réciproques





Trisomies et monosomies
partielles pour les
segments transloqués
FCS ou polymalformés

Région d'asynapsis
Association avec le corpuscule XY

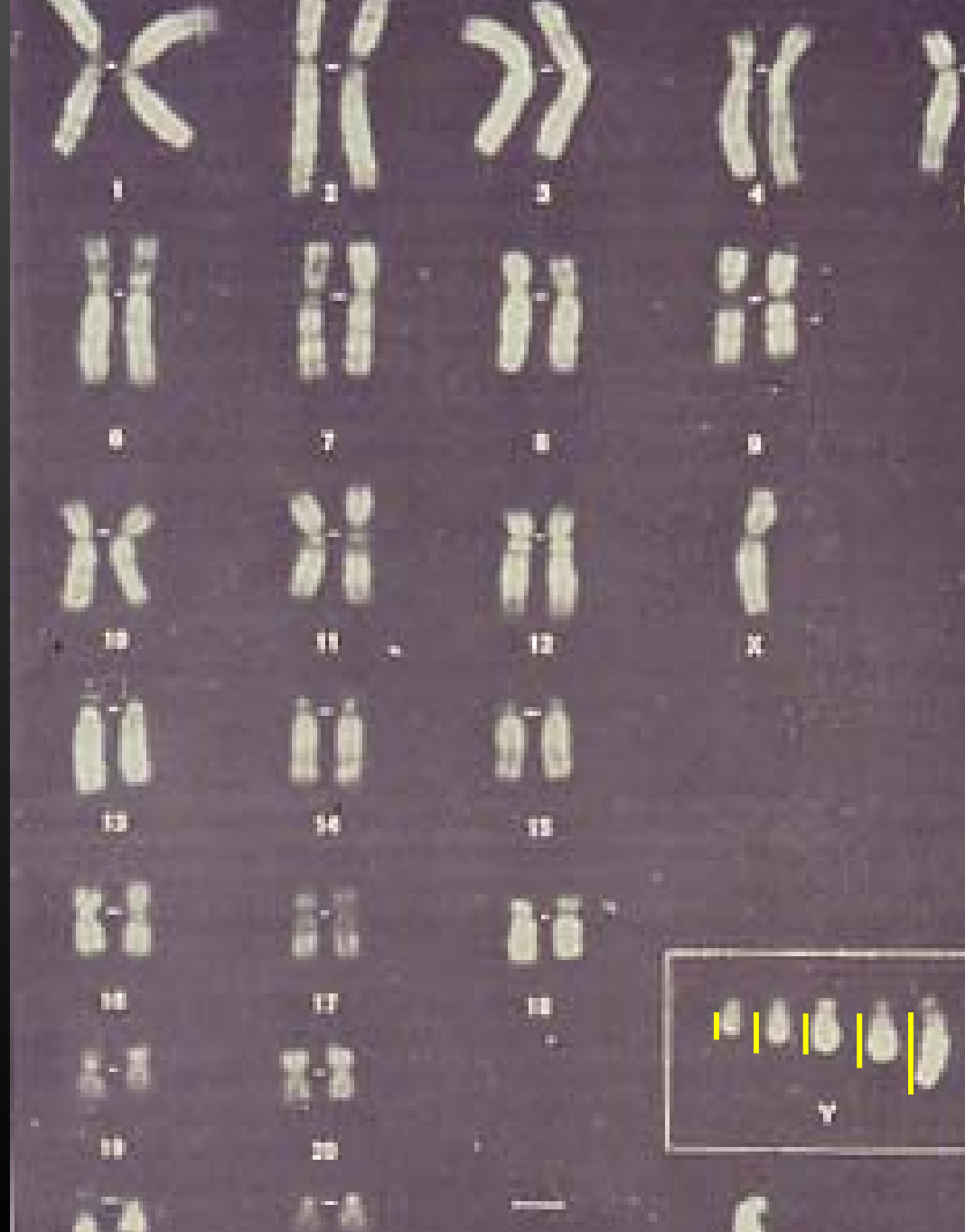


Blocage en méiose par
extension de l'inactivation de l'X
aux segments autosomiques
ou réactivation de l'X

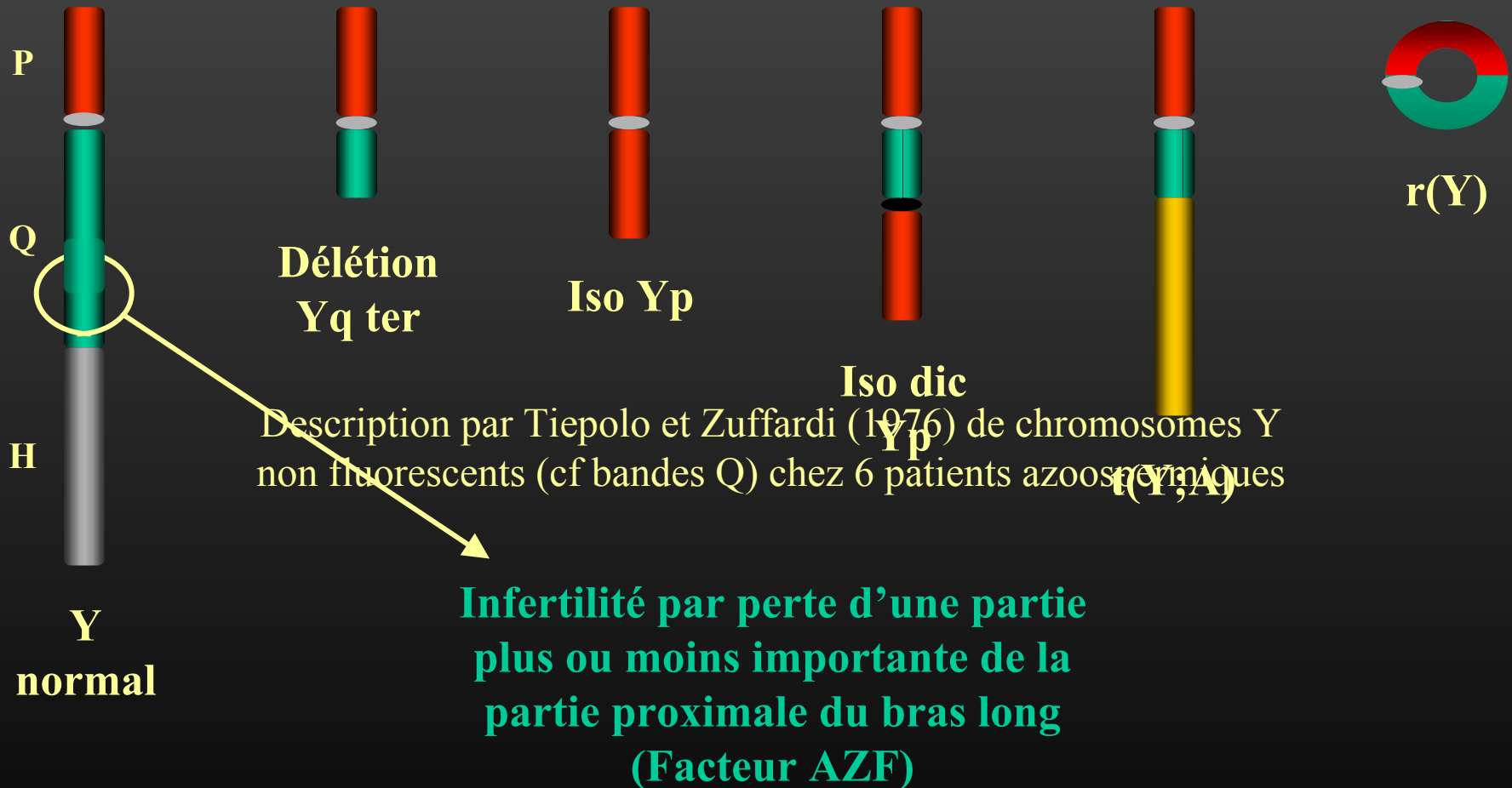
Anomalies du chromosome Y

Au début de la
cytogénétique, l'étude de l'Y
se limitait à l'observation de
sa fluorescence après coloration
à la quinacrine

Forte fluorescence de la région
hétérochromatique
Polymorphisme ++
et observation de
chromosomes Y
non-fluorescents



Chromosome Y et fertilité

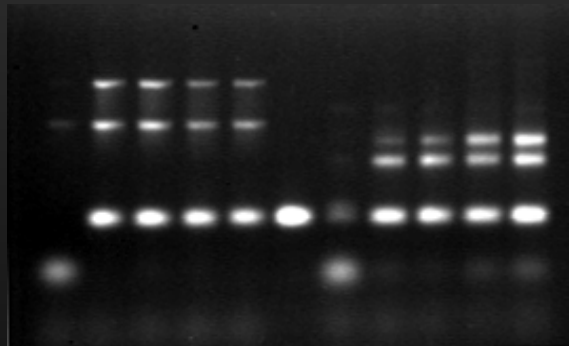




10% à 15% des hommes présentant une azoospermie ou oligozoospermie extrême de nature non obstructive sont porteurs d'une délétion moléculaire dans les intervalles 5 ou 6

Perte de gènes constituant le facteur AZF

Caractère non chevauchant de ces microdélétions

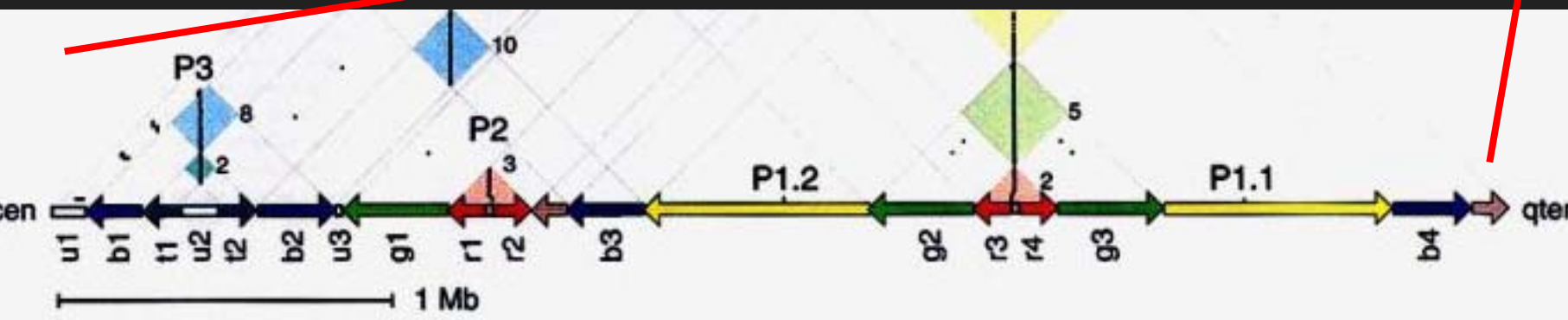
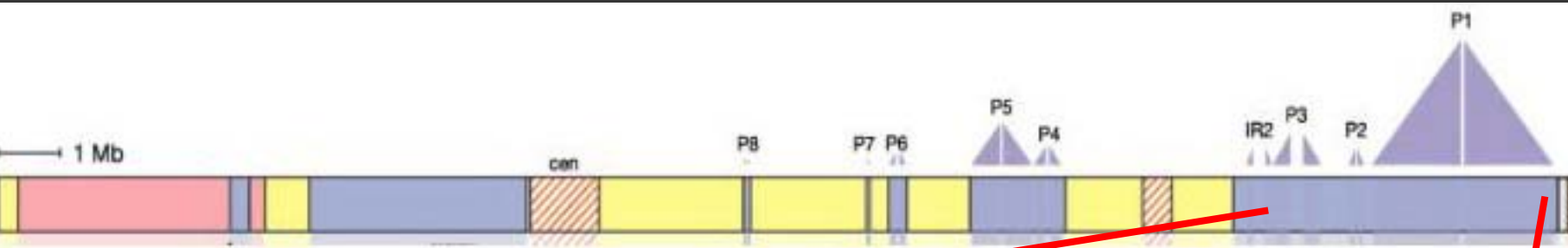
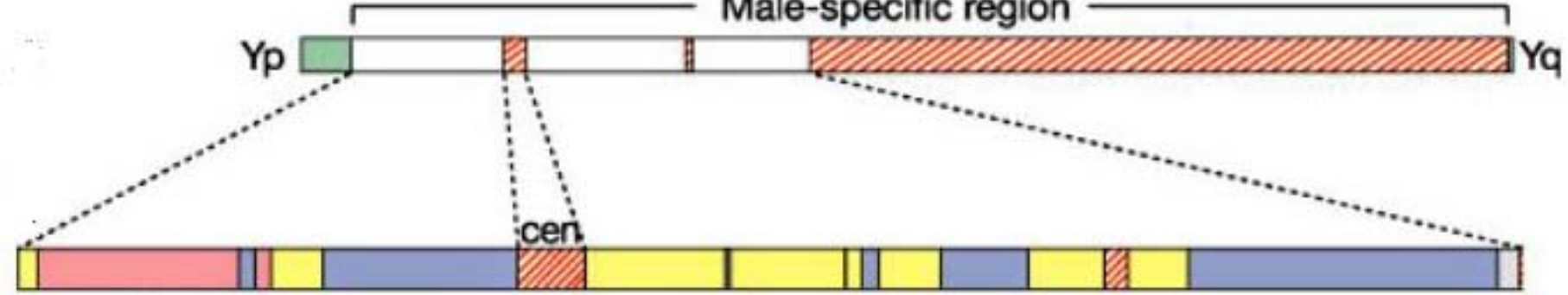


3 loci AZF

AZFa
intervalle 5
SCO

AZFb
intervalles 5-6
Arrêt en méiose

AZFc
intervalle 6
phénotype variable



Le bilan génétique dans les azoospermies ou oligozoospermies non obstructives:

**Toujours commencer par le caryotype:
azoospermies ou oligozoospermies < 10M spz/ml
(5ml sur héparine, consentement)**

**Rechercher les microdélétions dans les oligozoospermies
sévères (< 2M) ou les azoospermies idiopathiques (+ si recherche)
(10ml sur EDTA, consentement)**

Conseil génétique sur les conséquences du diagnostic

**FISH sur spermatozoïdes chez les oligozoospermiques
pour les porteurs d'anomalies du caryotype
(et sur biopsie testiculaire chez les azoospermiques)**

DPN?