

Hypofertilité / Infertilité masculine

Dr Pierre Hutter, CONSILIA Sion



Parmi les couples pour lesquels on observe une histoire d'infertilité ou un minimum de deux fausses couches, l'analyse des caryotypes permet de révéler une anomalie chromosomique chez l'un des parents dans seulement quelque 5% des cas. Cette méthode de cytogénétique classique permet toutefois de reconnaître diverses anomalies chromosomiques constitutionnelles, telles que des irrégularités du nombre de chromosomes sexuels ou des échanges de segments de génome (translocations équilibrées) entre chromosomes. Par ailleurs, près d'un homme sur 50, dans la population générale, présente une fertilité réduite correspondant à un défaut de production de sperme. Comme ces anomalies peuvent être à l'origine de réarrangements chromosomiques apparaissant *de novo*, l'établissement du caryotype d'enfants de tels pères est fréquemment justifié. Un premier progrès important dans la résolution de ces anomalies constitutionnelles a été réalisé grâce à une analyse mixte par cytogénétique et par génétique moléculaire, appelée hybridation *in situ* (FISH) du sperme. En effet, cette dernière permet de caractériser et de dépister plus rapidement et surtout plus précisément divers réarrangements chromosomiques ainsi que les aneuploïdies de chromosomes sexuels. Plus récemment, des analyses moléculaires mieux ciblées sont venues compléter cet arsenal du généticien, permettant d'identifier spécifiquement les gènes 'endommagés', donc responsables de nombreuses situations d'hypofertilité et d'infertilité masculines. Ces analyses moléculaires sont aujourd'hui largement reconnues et se groupent en deux catégories: l'analyse du gène *CFTR* et la recherche de microdélétions du bras long du chromosome Y.

LE GÈNE *CFTR* DE LA MUCOVISCIDOSE

Tandis que les femmes présentant une mucoviscidose ont une fertilité faiblement réduite, plus de 95% des hommes atteints de cette maladie sont infertiles suite à une absence de canaux déférents fonctionnels. Cette pathologie ne reflète pas une anomalie de développement des canaux déférents mais un processus de dégénération de ces derniers, résultant d'obstructions similaires à celles que l'on observe dans le pancréas ou les glandes salivaires de patients atteints de mucoviscidose. Plus généralement, les hommes qui présentent une aplasie des canaux déférents, une oligoasthénospermie sévère ou encore une azoospermie, ont une probabilité élevée d'être porteurs de mutations du gène *CFTR*, même en l'absence de mucoviscidose. La fréquence accrue de porteurs de telles mutations parmi les hommes infertiles augmente ainsi de manière significative le risque de mucoviscidose pour leur descendance, comme on l'observe fréquemment dans le cadre des procréations médicalement assistées (PMA). Une étude européenne [1] a montré que 85% des hommes présentant une aplasie uni- ou bilatérale des canaux déférents étaient porteurs d'une ou de deux mutations du gène *CFTR*. Cette constatation implique que dans le contexte d'un programme de PMA pour aplasie de canaux déférents, environ 1 couple sur 27 encourt un risque très élevé d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose (lorsque l'on considère qu'une personne sur 23 est porteuse d'une mutation *CFTR*, dans la population générale d'origine européenne).

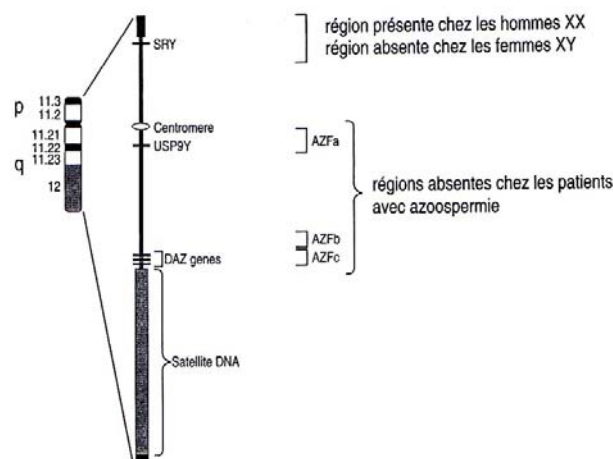
La plupart des centres proposent donc systématiquement un dépistage de mutations *CFTR* dans leur bilan d'infertilité masculine avant d'envisager une injection de sperme intracytoplasmique (ICSI). Chez les hommes affectés, on rencontre un sous-groupe de mutations qui sont également impliquées dans la mucoviscidose, ainsi que d'autres mutations particulières de l'intron 8 du gène, qui ne sont pas associées à cette maladie.

Méthode

Notre laboratoire recherche 34 mutations du gène *CFTR*, comprenant notamment les polymorphismes 5T/7T/9T de l'intron 8. Par exemple, les combinaisons suivantes sont formellement impliquées dans l'hypofertilité masculine : le polymorphisme 7T sur le même allèle que la mutation R117H, ou les polymorphismes 5T,7T ou 9T sur l'allèle complémentaire d'un allèle portant une mutation fréquente de la mucoviscidose, comme les mutations F508del ou G551D.

MICRODÉLÉTIONS DU BRAS LONG DU CHROMOSOME Y

Le chromosome Y est le plus inactif « génétiquement » de notre génome, et de ce fait plusieurs délétions submicroscopiques de ce chromosome, qui suppriment des régions spécifiques de son bras long (Yq), sont relativement bien tolérées. Toutefois, certaines de ces microdélétions ont pour conséquences des pathologies telles qu'une oligospermie/azoospermie non obstructive (voir Figure), une dysgénésie gonadique, ou encore le syndrome de Swyer. Près de 15% des cas d'azoospermie (absence de spermatozoïdes) et d'oligospermie sévère (< 5 millions de spermatozoïdes/mL) non obstructives sont associés à des microdélétions situées dans trois régions bien distinctes de la partie euchromatique du bras Yq, qui contiennent des facteurs impliqués dans la spermatogenèse (régions AZFa,b,c). Notamment, les gènes DAZ de la région AZFc codent pour des protéines se liant à l'ARN, et qui sont uniquement exprimées dans les cellules germinales pré-méiotiques des testicules. L'identification de microdélétions du chromosome Y indique un risque accru d'aneuploïdie pour les descendants, qui doit être pris en considération avant d'entreprendre une ICSI.



Méthode

Notre laboratoire recherche la présence de microdélétions interstitielles du chromosome Yq à l'aide de 22 amorces spécifiques.

INDICATIONS POUR L'ANALYSE MOLÉCULAIRE

Oligospermie sévère ou azoospermie.

MATÉRIEL ET DÉLAI DE RÉPONSE

5mL de sang/EDTA. Rapport, environ 1 semaine.

TARIF

Selon « Liste des Analyses » du DFI (CHF 550.—).

RÉFÉRENCES

- [1]Claustres M. et al. Spectrum of *CFTR*, mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. *Human Mutation* 16:143-156 (2000)
- [2]Dohle G.R. et al. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Human Reproduction* 17:13-16 (2002)

PERSONNE DE CONTACT

Le Dr Pierre HUTTER, FAMH, biologiste-Chef de l'unité de génétique se tient à votre entière disposition pour toute information ou question.
Tél. : 027 603 4850 e-mail : pierre.hutter@consilia-sa.ch

DEMANDE D'ANALYSE ET TRANSPORT

CONSILIA Laboratoires et Conseils Médicaux SA
Tel. 0848 603 603