

# Place actuelle des explorations génétiques dans le bilan d'une infertilité masculine

N. SERMONDADE <sup>1, 2</sup>, E. HAFHOUF <sup>1</sup>, B. BENZACKEN <sup>1</sup>, R. LÉVY <sup>1, 2</sup> \*  
(Bondy, Bobigny)

## Résumé

*La spermatogenèse humaine est un processus complexe faisant intervenir plus de 4 000 gènes. L'infertilité masculine concerne 2 à 10 % des hommes. L'évaluation de l'infertilité masculine répond à deux objectifs : permettre un traitement étiologique, si possible, et identifier les patients candidats à une assistance médicale à la procréation (AMP). Parmi ceux-ci, il est important de cibler les patients devant bénéficier d'un bilan génétique. En effet, l'injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde (ICSI) permet à des patients présentant un trouble sévère de la spermatogenèse une prise en charge en AMP avec leurs propres gamètes. Cependant, lorsqu'une cause génétique a été mise en évidence, il peut exister un risque accru pour le conceptus. Le bilan génétique associant un caryotype, la recherche d'une microdélétion du chromosome Y et l'étude du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) pourrait expliquer près de 25 % des troubles sévères*

- 1 - Hôpital Jean Verdier (AP-HP) - Service d'histologie-embryologie-cytogénétique - CECOS - 93143 Bondy
- 2 - Unité de recherche en épidémiologie nutritionnelle - UMR U557 INSERM - U1125 INRA - CNAM - Université Paris 13 - CRNH IdF - 93017 Bobigny

\* Correspondance : rachel.levy@jvr.aphp.fr

*de la spermatogenèse (concentration de spermatozoïdes < 1 million/ml) relevant d'une ICSI. En cas de détection d'une anomalie, le recours à un conseil génétique est préconisé.*

*Mots clés : infertilité masculine, conseil génétique, caryotype, syndrome de Klinefelter, microdéletion du chromosome Y, CFTR*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

## **INTRODUCTION**

### **1. Définitions et épidémiologie**

L'infertilité est définie comme l'incapacité à concevoir un enfant après 12 mois de rapports sexuels non protégés. L'Organisation mondiale de la santé estime à 80 millions le nombre de personnes souffrant d'infertilité dans le monde. Un couple sur 6 consulte pour désir d'enfants et 1 sur 10 bénéficiera d'un traitement. L'incapacité définitive à concevoir définit la notion de stérilité.

Dans 20 à 50 % des cas, on retrouve un facteur masculin. Environ 10 % des hommes infertiles auraient une concentration spermatique inférieure à 1 million de spermatozoïdes par ml.

Les étiologies sont multiples et souvent plurifactorielles. À l'issue d'un bilan complet peuvent parfois être identifiées des causes anatomiques, endocriniennes, infectieuses, immunologiques, toxiques, cytogénétiques ou géniques. Cependant, une étiologie n'est retrouvée que dans environ 35 à 60 % des cas [1].

### **2. Bilan d'infertilité masculine**

Il associe un interrogatoire adapté (antécédents familiaux et personnels, mode de vie et environnement) et un examen clinique

complet orienté (poids, taille, pilosité, position et volume des testicules, appareil génital). Le bilan repose ensuite sur l'interprétation des examens complémentaires : spermogramme, biochimie séminale, bilan hormonal (FSH, LH, testostérone, prolactine, inhibine B), échographie scrotale et prostatique. Le bilan génétique associera, selon le contexte, caryotype constitutionnel, recherche de microdélétion du chromosome Y, détection des principales mutations du gène CFTR, voire détection d'anomalies de gènes spécifiques.

### 3. Bilan génétique

Le bilan génétique présente plusieurs intérêts. Il a tout d'abord un intérêt diagnostique pour le patient : il peut identifier une cause génétique, cause la plus probable de l'infertilité du couple, et dans certains cas, éviter ainsi examens et/ou traitements inutiles. Il présente également un intérêt pronostique, en permettant une prise en charge adaptée, notamment lorsque le pronostic de l'AMP est lié à l'anomalie génétique identifiée. Par ailleurs, en cas d'identification d'une anomalie potentiellement transmissible via l'AMP, un conseil génétique pourra être délivré, éventuellement associé à un diagnostic prénatal (DPN) ou à un diagnostic préimplantatoire (DPI). Enfin, il existe un intérêt fondamental dans la connaissance des gènes impliqués dans la spermatogenèse.

On estime que les causes génétiques représenteraient 30 % des cas d'infertilité masculine, voire jusqu'à 60 % dans les cas de subfertilité masculine. Ainsi, selon le bilan effectué, 17 % des couples adressés en ICSI pour infertilité d'origine masculine présenteraient un facteur d'infertilité d'origine génétique [2], et une anomalie génétique serait mise en évidence dans 24 % des cas d'OATS sévère ou d'azoospermie [3]. Enfin, la recherche de l'étiologie de l'azoospermie de 100 patients, au terme d'un bilan complet, a retrouvé une anomalie génétique chez 29 % d'entre eux, une maladie ou un facteur externe dans 22 % des cas, un antécédent de cryptorchidie dans 27 % des cas et aucune étiologie dans les 22 % restants [4]. Ainsi, à l'issue de ce bilan, une anomalie chromosomique est détectée dans 1,9 à 12 % des cas, une microdélétion du bras long du chromosome Y dans 8 % des cas et une mutation du gène CFTR dans 2 % des cas [5].

Les facteurs génétiques de l'infertilité masculine peuvent être chromosomiques ou géniques, autosomiques ou gonosomiques, à effet pléiotropique ou limité à la lignée germinale. Ces anomalies surviennent presque toujours *de novo* et, du fait de l'infertilité, ne sont en

général pas transmises à la descendance. Néanmoins, certains cas peuvent apparaître familiaux ou s'intégrer dans une maladie héréditaire dont une des caractéristiques cliniques est le retentissement sur le fonctionnement normal de la lignée germinale mâle.

## I. ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

La fréquence des anomalies chromosomiques est augmentée dans la population masculine infertile de façon inversement proportionnelle à la numération en spermatozoïdes. De nombreuses publications rapportant de larges séries estiment l'incidence globale d'un facteur chromosomique dans la population masculine infertile entre 2 et 8 %, avec une valeur moyenne de 4 à 5 %, contre 0,6 % dans la population générale [6]. Cette anomalie chromosomique concerne les gonosomes dans 80 % des cas et les autosomes dans 20 % des cas [6]. Globalement, l'incidence des anomalies chromosomiques des gonosomes et des autosomes serait respectivement 15 fois et 6 fois plus importante dans la population infertile que dans la population générale [7].

En cas d'azoospermie, une anomalie chromosomique est retrouvée chez 13,1 % des hommes, soit 21 fois plus souvent que dans la population générale [8]. Dans 93 % des cas, il s'agit d'anomalies des chromosomes sexuels, en particulier du syndrome de Klinefelter.

En cas d'oligozoospermie, une anomalie chromosomique est identifiée dans 4,3 % des cas, soit 7 fois plus souvent que dans la population générale [8]. Ces anomalies concernent les gonosomes dans 33 % des cas, mais surtout les autosomes dans 67 % des cas, avec notamment 35 % de translocations robertsoniennes et 16 % de translocations réciproques. Au total, 4,6 % des hommes qui bénéficient d'un caryotype préalable à l'ICSI présentent une anomalie chromosomique, contre 1 % des hommes dont le couple est pris en charge en FIV, et ce quels que soient les paramètres spermatiques.

### I.1. Anomalies autosomiques

Les anomalies de structure des autosomes sont responsables d'azoospermie, d'oligozoospermie, mais aussi de fausses couches spontanées très précoces. Ces anomalies touchent principalement les chromosomes 9, 15, 22, mais également les chromosomes 4, 10, 16,

voire tous les chromosomes, de façon plus ou moins exceptionnelle. Tous les types de remaniements chromosomiques ont été décrits dans les infertilités, que ce soient les translocations chromosomiques robertsoniennes, les translocations chromosomiques réciproques ou plus rarement les inversions et insertions chromosomiques.

### ***1.1.a. Translocations robertsoniennes***

Les translocations robertsoniennes sont les anomalies chromosomiques de structure les plus fréquentes, présentes lors d'1 naissance sur 1 000. Elles surviennent lorsque deux chromosomes acrocentriques (13, 14, 15, 21 ou 22) subissent une cassure et fusionnent en perdant leurs bras courts mais en conservant le plus souvent deux centromères. Les translocations robertsoniennes (13;14) et (14;21) sont les plus fréquentes. Elles surviennent *de novo* dans 50 % des cas, ou bien sont transmises, soit par le père soit par la mère. Le phénotype est le plus souvent normal. La translocation peut se manifester par un impact sur la fertilité ou l'évolution d'une grossesse, soit par atteinte de la spermatogenèse, soit par production de gamètes porteurs d'un déséquilibre lié à la perte ou au gain de matériel chromosomique par rapport à la translocation portée par le parent qui l'a transmise. Le risque de déséquilibre varie entre 0 et 15 %.

Les translocations robertsoniennes sont 9 fois plus fréquentes dans la population des hommes infertiles que dans la population générale [9]. Les anomalies de la spermatogenèse sont habituelles dans ces cas, mais non constantes. De plus, elles peuvent être très variables selon le degré de perturbation du processus méiotique. Une variabilité phénotypique peut également s'observer au sein d'une même famille.

### ***1.1.b. Translocations réciproques***

Les translocations réciproques se retrouvent à la fréquence de 0,9 naissance pour 1 000. Elles consistent en un échange mutuel de segments chromosomiques entre deux chromosomes non homologues. Tous les chromosomes peuvent être impliqués, et, en général, le phénotype reste normal.

Elles affectent le déroulement normal de la méiose et de la spermatogenèse. De ce fait, on constate que la fréquence des translocations réciproques est 7 fois plus élevée dans la population des hommes infertiles que dans la population normale [9]. Il a été démontré que les sujets porteurs d'une translocation réciproque produisaient plus de gamètes porteurs de la translocation déséquilibrée (23 à 81 %) que de gamètes porteurs de la translocation équilibrée [9]. Il est donc important de proposer une étude méiotique afin d'évaluer

le comportement de chaque translocation et proposer ainsi un conseil génétique adapté.

### ***1.1.c. Autres anomalies de structure autosomiques***

Les inversions péricentriques et les inversions paracentriques sont les polymorphismes chromosomiques les plus fréquents chez l'homme. Elles peuvent parfois s'accompagner d'infertilité, notamment lorsqu'elles touchent le chromosome 9 [10].

### ***1.1.d. Mécanismes impliqués***

Les mécanismes exacts par lesquels les anomalies de structure autosomiques induisent une infertilité sont variés et non encore complètement élucidés [11]. Lors de l'appariement des chromosomes homologues sous forme de bivalents (stade pachytène), les chromosomes transloqués forment des trivalents ou des quadrivalents, d'où un asynapsis. Une association avec la vésicule sexuelle est également possible, et l'inactivation des gonosomes peut alors s'étendre aux autosomes concernés. Il en résulte alors un blocage de la méiose avec une évolution possible vers l'apoptose germinale. La présence de chromatine anormalement distribuée interfère probablement aussi avec la division méiotique et réduirait encore la production de spermatozoïdes. Enfin, des variations de la fréquence de recombinaison des chromosomes et/ou régions impliquées (ou proches des régions impliquées) dans ces anomalies caryotypiques ont été décrites, susceptibles d'altérer la spermatogenèse [10]. Les spermatozoïdes présentent un pourcentage d'anomalies cytogénétiques observées statistiquement plus élevé que celui attendu du seul fait de la translocation [12], soulignant l'importance de l'étude méiotique avec réalisation d'une FISH sur spermatozoïdes.

## **1.2. Anomalies gonosomiques**

Elles impliquent toutes à des degrés divers le chromosome Y, l'anomalie la plus fréquente étant le syndrome de Klinefelter 47,XXY [11].

### ***1.2.a. Le syndrome de Klinefelter***

C'est l'anomalie chromosomique de nombre la plus fréquente concernant les chromosomes sexuels chez l'homme, puisqu'elle touche 1 homme sur 660 dans la population générale, soit 0,1 à 0,2 % des naissances masculines [13]. La prévalence du syndrome de Klinefelter

parmi la population des hommes infertiles est très élevée : jusqu'à 5 % dans les oligozoospermies sévères et 10 % dans les azoospermies [9, 14].

Le caryotype observé est une dysgonosomie : homogène 47,XXY dans 90 % des cas, ou en mosaïque dans 10 % des cas (46, XY/47,XXY, ou 48,XXXY ou toute anomalie cytogénétique par surreprésentation du chromosome X alors qu'un chromosome Y est présent).

Les syndromes de Klinefelter proviennent d'une non-disjonction méiotique dans 97 % des cas, soit d'origine paternelle (53 %), soit d'origine maternelle (44 %, dont 34 % lors de la première division, et 10 % lors de la seconde division). Dans les 3 % restants, il s'agit d'une erreur de division mitotique.

Le diagnostic est souvent fait tardivement, voire ignoré. On estime que seuls 25 % des syndromes de Klinefelter seraient de fait diagnostiqués [13]. Cliniquement, il s'agit d'une forme d'hypogonadisme primaire, avec une hypotrophie testiculaire. À la puberté, les testicules sont encore infantiles, il peut y avoir une gynécomastie, une obésité, une diminution de la pilosité pubienne et/ou faciale. La taille adulte est généralement supérieure à 184 cm. Il n'y a pas de déficience intellectuelle, mais il peut y avoir des difficultés d'apprentissage (en particulier de la lecture), une diminution des capacités de mémoire, ou une timidité anormale. Biologiquement, les niveaux sériques de gonadotrophines sont très élevés, la testostéronémie est normale ou diminuée, l'oestradiol légèrement augmenté. Au niveau testiculaire se produisent une hyalinisation et une fibrose des tubes séminifères conduisant à une atrophie testiculaire avec azoospermie.

Dans 90 % des cas de syndrome de Klinefelter homogène, il existe ainsi une azoospermie ou une oligozoospermie très sévère. Les sujets présentant un syndrome de Klinefelter en mosaïque 47,XXY/46,XY peuvent produire des spermatozoïdes en quantité variable. Notons que le traitement par injection de testostérone à partir de la puberté augmente la pilosité, la masse musculaire, la densité osseuse et améliore le comportement des adolescents, mais ne restaure pas la spermatogénèse.

Grâce à l'ICSI, de nombreux patients présentant un syndrome de Klinefelter ont pu concevoir des enfants avec leurs spermatozoïdes éjaculés ou testiculaires. Ces spermatozoïdes sont probablement le résultat de la méiose de quelques spermatocytes 47,XXY ou bien d'anomalies de la méiose survenant dans des cellules germinales normales 46,XY au sein d'un environnement testiculaire perturbé [14]. L'ICSI serait ainsi possible dans 30 à 50 % des cas, avec un pronostic comparable à une ICSI avec spermatozoïdes testiculaires pour azoospermie sécrétoire à caryotype normal [15]. Plus d'une centaine

d'enfants sont nés dans le monde [16-19], dont la grande majorité présente un caryotype normal. Cependant, le risque de concevoir un enfant porteur d'aneuploïdie est significativement plus élevé, notamment un enfant 47,XXY ou 47,XXX [9, 16] car le nombre de spermatozoïdes porteurs d'aneuploïdie est augmenté.

### ***1.2.b. Autres aneuploïdies des gonosomes***

Le syndrome 47,XYY est la seconde aneuploïdie des chromosomes sexuels. Sa fréquence est 4 fois plus élevée dans la population des hommes infertiles que dans la population générale [14]. Il touche 1 à 4 hommes sur 1 000. La plupart des hommes « double Y » sont fertiles, et on ignore encore pourquoi certains sont infertiles. Aucune augmentation du risque d'aneuploïdie pour la descendance n'a été observée.

Le syndrome d'inversion sexuelle 46,XX s'observe avec une fréquence de 0,9 % chez les hommes azoospermiques. Le phénotype est proche de celui du syndrome de Klinefelter, mais avec une taille normale. Il peut cependant varier d'une complète masculinisation à des hommes avec gynécomastie, un micropénis, un hypospadias ou une ambiguïté génitale (10-15 % des cas). Dans la plupart des cas, le gène SRY (sex determining region Y chromosome) est transloqué sur le chromosome X. Ces hommes XX, SRY+ présentent une infertilité liée à une azoospermie et une atrophie testiculaire avec hyalinisation des tubes séminifères. Dans de rares cas, il s'agit d'hommes XX, SRY- sans ambiguïté sexuelle : on évoque alors une mutation d'un gène impliqué dans la détermination sexuelle. Ont été suspectés : SOX9 qui permet une détermination testiculaire en se substituant à SRY en son absence [9] ; le gène Z en Xp21 au locus DSS, gène répresseur de la détermination testiculaire ; ou encore PRKX localisé dans la région chromosomique Xp22.3.

### ***1.2.c. Anomalies de structure impliquant les chromosomes sexuels***

Les translocations équilibrées impliquant le chromosome Y et un autosome ou le chromosome X [20] constituent un groupe clinique hétérogène, puisqu'elles sont observées chez des hommes fertiles comme chez des hommes stériles. Ces translocations apparaissent *de novo*. La fréquence des translocations entre le chromosome Y et un autosome est estimée à 1 pour 2 000 hommes [20]. Une légère prépondérance de ces translocations a été observée dans la population des hommes oligozoospermiques (0,2 %) et de façon moindre dans la population des hommes candidats à l'ICSI (0,09 %) [8]. Plusieurs mécanismes physiopathologiques de l'infertilité peuvent être mis en



jeu. Si la cassure chromosomique se produit dans la partie distale du bras long du chromosome Y (région hétérochromatinienne), les hommes restent fertiles ; par contre, si la cassure se produit dans l'euchromatine, notamment dans la région Yq11 au niveau du locus AZF, les hommes deviendraient alors infertiles [21] du fait de la perte ou de l'altération de gènes de la spermatogenèse.

Les chromosomes Y dicentriques appartiennent aux isochromosomes Y : l'un des bras est dupliqué et l'autre est absent. Ils possèdent deux copies du même centromère séparées par un fragment de la région proximale adjacente au point de cassure. Ces chromosomes dicentriques étant instables, les individus porteurs présentent le plus souvent une mosaïque avec une lignée cellulaire 45,X [22, 23]. Des phénotypes variés d'infertilité ont été décrits avec des chromosomes Yp ou Yq dicentriques. L'estimation des conséquences phénotypiques est souvent difficile du fait de la diversité des séquences génomiques concernées par les duplications et les délétions, des degrés variables de mosaïcisme, parfois indécélabes, ainsi que des difficultés techniques d'identification et d'analyse précises de la structure du chromosome Y remanié. Les manifestations cliniques sont diverses, allant d'un phénotype féminin turnerien (présence de deux bras longs et absence de SRY), à un phénotype masculin quasi normal avec azoospermie, en passant par une ambiguïté sexuelle (présence de deux bras courts) [22, 24]. Une étude de 78 cas de chromosomes Y dicentriques n'a pas permis l'établissement d'une corrélation entre phénotype et génotype [22], les sujets étant porteurs de délétions variables du bras long du chromosome Y. Quand la zone AZF est perdue, une infertilité avec azoospermie est observée [21], mais il existe également des cas sans délétion en AZF, l'azoospermie pouvant alors être liée à la perte d'autres gènes clés de la spermatogenèse ou à un dysfonctionnement de l'alignement des chromosomes lors de la méiose [25].

Les chromosomes Y en anneau sont caractérisés par deux points de cassure, l'un sur le bras court, l'autre sur le bras long. Le chromosome Y anormal se referme alors sur lui-même en structure circulaire, « ring » Y, r(Y). Au minimum, il y a toujours perte des extrémités terminales des bras court et long, mais la perte peut être plus importante [24]. Dans 90 % des cas, la cassure du chromosome Y est proximale à la région AZF, dans 10 % des cas elle est distale à AZF. Les hommes stériles porteurs de cette anomalie caryotypique présentent le plus souvent une mosaïque avec une lignée cellulaire 46,XY [26], d'où un phénotype normal.

### I.3. Conséquences du diagnostic d'une anomalie chromosomique

La réalisation d'un caryotype sanguin est recommandée chez l'homme en cas d'azoospermie ou d'oligozoospermie sévère (concentration spermatique  $< 5$  millions/ml) non obstructives. La découverte d'une anomalie chromosomique peut apparaître comme la cause, ou l'une des causes, de l'infertilité. Dans tous les cas, la prise en charge de ces patients en AMP doit être réalisée après concertation multidisciplinaire et conseil génétique. Un DPN sera proposé dans certains cas, voire un DPI s'il est approprié et techniquement réalisable.

## II. MICRODÉLÉTIONS DU CHROMOSOME Y

La recherche de microdélétion du chromosome Y est indiquée en cas d'azoospermie ou d'oligozoospermie sévère (concentration spermatique  $< 1$  million/ml) non obstructives, à FSH élevée ou non [27]. Elle est recommandée par la plupart des sociétés savantes nationales (Société française de génétique humaine) et internationales (European Society of Human Reproduction and Embryology, European Academy of Andrology). Elle s'avère positive dans 10 à 15 % des azoospermies et 5 à 10 % des oligozoospermies sévères [28].

Historiquement, la présence de microdélétion du Y était détectée dans 3 régions nommées AZFa, AZFb et AZFc (pour AZoospermia Factor) [21, 29]. La délétion en AZFc complète est la microdélétion la plus fréquente (environ 50 % des cas), liée à une recombinaison entre deux séquences d'ADN répétées. Le phénotype dépend de la localisation et de l'étendue de la délétion. Ainsi, 38 % des hommes avec une microdélétion AZFc présentent une oligozoospermie sévère, et les chances de retrouver des spermatozoïdes matures lors d'une biopsie testiculaire en cas d'azoospermie sont supérieures à 50 % [30]. Les hommes avec une microdélétion AZFa ou AZFb présentent généralement une azoospermie, respectivement associée à un syndrome de Sertoli-cell only ou un blocage de méiose, avec des chances quasi nulles de retrouver des spermatozoïdes matures à la biopsie testiculaire [31]. Cependant, des publications récentes remettent en cause ce dogme [32-34].

La détection d'une microdélétion a un intérêt pronostique dans le résultat de l'AMP elle-même. Les taux de fécondation ainsi que la

qualité des embryons obtenus chez des hommes porteurs d'une microdélétion AZFc seraient altérés ; toutefois, ceci reste controversé [35]. Une possible dégradation des paramètres spermatiques avec le temps a été rapportée chez les hommes porteurs de microdélétions : une autoconservation préventive de spermatozoïdes peut être proposée. Enfin, la recherche des microdélétions permet d'optimiser le conseil génétique avant une ICSI, puisque la possibilité de transmission d'une délétion d'un père à son fils a largement été documentée. La mise en évidence, chez les pères de 12 patients avec ambiguïté sexuelle présentant une mosaïque 45,X/46,Xdel(Y), de 3 délétions en AZFc suggère une instabilité de ce chromosome Y délété qui pourrait conduire à la naissance d'enfants présentant un syndrome de Turner ou une ambiguïté sexuelle. Ce risque est également évoqué en raison de la mise en évidence, chez les patients délétés, d'un pourcentage élevé de gamètes nullisomiques pour les chromosomes sexuels [36, 37].

Le praticien doit également informer le couple du risque de transmission de stérilité en cas de garçon conçu par ICSI ; ce risque, encore mal connu, pourrait varier d'une hypofertilité modérée à une infertilité totale, et pourrait conduire à proposer au jeune adolescent pubère une autoconservation préventive de spermatozoïdes.

### III. ANOMALIES GÉNIQUES

Des anomalies géniques sont également identifiées comme responsables d'infertilité masculine. On trouve les mutations du gène CFTR dont la recherche fait partie du bilan de routine des azoospermies excrétoires, ainsi que d'autres gènes dont l'analyse n'est réalisée que dans des cas particuliers.

#### III.1. Mutations du gène CFTR

Le gène CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) est localisé dans la région chromosomique q31.2 du bras long du chromosome 7. Ses anomalies sont responsables de la mucoviscidose qui touche un individu sur 4 500. La délétion la plus fréquente (80 %) consiste en la délétion d'une phénylalanine en position 508 (F508del) conduisant à une protéine non fonctionnelle. Mais plus de 1 500 mutations ont été décrites, ainsi que plus de 225 variations de séquence. Le

tableau clinique associe un iléus méconial (5-10 %), des infections pulmonaires à répétition et une insuffisance pancréatique exocrine. Il existe une infertilité masculine chez plus de 95 % des hommes présentant une mucoviscidose par agénésie bilatérale des canaux déférents (ABCD), se manifestant par une azoospermie obstructive. Ce phénotype est ainsi responsable de 25 % des cas d'azoospermies obstructives.

D'autres associations de mutations du gène CFTR ont été décrites, induisant une agénésie bilatérale des canaux déférents (ABCD) mais sans tableau clinique de mucoviscidose. Une ABCD est retrouvée chez 1 à 2 % des hommes infertiles. Dans 20 % des cas, deux mutations sont présentes (1 sur chacun des allèles du gène CFTR). Parmi eux, 59 % sont hétérozygotes composites et présentent la combinaison F508del/ R117H [38]. Dans 80 % des cas, il n'existe qu'une mutation, mais associée à un polymorphisme impliquant le variant 5T de l'intron 8 qui entraîne la perte de l'exon 9.

Des mutations hétérozygotes du gène CFTR peuvent également induire un tableau clinique avec un trouble sévère de la spermatogénèse, très probablement par altération de la sécrétion d'électrolytes et d'eau par l'épithélium épидидymaire [39]. Ainsi, parmi 127 hommes présentant une atteinte sévère de la spermatogénèse, sans mucoviscidose ni ABCD, 13 mutations du gène CFTR ont été observées avec des fréquences supérieures à celles attendues pour la population générale [40].

En cas de mutations du gène CFTR, l'ICSI utilisera des spermatozoïdes recueillis chirurgicalement, soit dans l'épididyme, soit dans le testicule. La spermatogénèse est généralement normale, sans augmentation de l'aneuploïdie des gamètes. La recherche des mutations du gène CFTR devra également être réalisée avant toute AMP chez la conjointe, en raison de la fréquence élevée des hétérozygotes dans la population générale et du risque de transmission de la mucoviscidose chez l'enfant [41].

### III.2. Autres anomalies géniques

Plus de 4 000 gènes seraient impliqués dans la spermatogénèse humaine [42]. Parmi eux, certains gènes sont responsables d'altérations spécifiques des paramètres spermatiques. On peut citer par exemple une diminution de la concentration spermatique en cas de mutation du gène de la Protamine 1 [43] ou du gène *NR5A1* [44], ou une asthénozoospermie causée par des mutations du gène *CATSPER2* [45].

D'autres anomalies géniques sont également connues pour être responsables de tératozoospermies monomorphes. Ainsi, la mutation homozygote du gène *AURKC* entraîne un syndrome de spermatozoïdes macrocéphales polyflagellés [46]. La mutation homozygote du gène *SPATA16* ou la délétion homozygote du gène *DPY19L2* ont été identifiées chez des patients présentant une globozoospermie [47, 48]. Cependant, la recherche de telles anomalies géniques reste pour l'instant du domaine de la recherche.

## CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Il est probable qu'un pourcentage non négligeable des infertilités masculines d'origine génétique échappent au bilan génétique réalisable en routine (caryotype, recherche des microdélétions du chromosome Y, dépistage des mutations du gène CFTR). De ce fait, on peut estimer que l'incidence réelle des atteintes génétiques chez les hommes infertiles est excessivement spéculative : de 30 % des cas principalement non obstructifs pour certains auteurs [49] et jusqu'à 60 % dans les cas de subfertilité masculine pour d'autres [50].

Lorsque le bilan génétique se révèle positif, le recours à l'ICSI implique un conseil génétique expliquant les risques inhérents liés à la technique, les risques de récurrence de la pathologie, voire de la survenue de maladies plus graves. Selon la situation, ce conseil génétique donnera lieu à une proposition de diagnostic prénatal voire de diagnostic préimplantatoire.

S'il existe un consensus européen sur le bilan génétique de l'homme infertile en cas d'azoospermie non obstructive, d'oligozoospermie sévère ou d'ABCD, la question de l'intérêt du caryotype systématique chez l'homme avant toute ICSI, quels que soient les paramètres spermatiques, demeure controversée. Difficilement envisageable en routine d'un point de vue logistique et économique, cette question pourrait faire l'objet d'un projet de recherche prospectif multicentrique.

## Bibliographie

- [1] De Kretser DM. Male infertility. *Lancet* 1997;349:787-90.
- [2] Meschede D, Horst J. The molecular genetics of male infertility. *Mol Hum Reprod* 1997;3:419-30.
- [3] Dohle GR, Halley DJ, Van Hemel JO, van den Ouwel AM, Pieters MH, Weber RF *et al.* Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod* 2002;17:13-6.
- [4] Fedder J, Cruger D, Oestergaard B, Petersen GB. Etiology of azoospermia in 100 consecutive nonvasectomized men. *Fertil Steril* 2004;82:1463-5.
- [5] Aittomaki K, Wennerholm UB, Bergh C, Selbing A, Hazekamp J, Nygren KG. Safety issues in assisted reproduction technology: should ICSI patients have genetic testing before treatment? A practical proposition to help patient information. *Hum Reprod* 2004;19:472-6.
- [6] Bhasin S. Approach to the infertile man. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1995-2004.
- [7] Bhasin S, Mallidis C, Ma K. The genetic basis of infertility in men. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:363-88.
- [8] Mau-Holzmann UA. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res* 2005;111:317-36.
- [9] Ferlin A, Arredi B, Foresta C. Genetic causes of male infertility. *Reprod Toxicol* 2006;22:133-41.
- [10] Brown GM, Leversha M, Hulten M, Ferguson-Smith MA, Affara NA, Furlong RA. Genetic analysis of meiotic recombination in humans by use of sperm typing: reduced recombination within a heterozygous paracentric inversion of chromosome 9q32-q34.3. *Am J Hum Genet* 1998;62:1484-92.
- [11] Pandiyan N, Jequier AM. Mitotic chromosomal anomalies among 1210 infertile men. *Hum Reprod* 1996;11:2604-8.
- [12] Martini E, von Bergh AR, Coonen E, de Die-Smulders CE, Hopman AH, Ramaekers FC *et al.* Detection of structural abnormalities in spermatozoa of a translocation carrier t(3;11)(q27.3;q24.3) by triple FISH. *Hum Genet* 1998;102:157-65.
- [13] Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:192-204.
- [14] Siffroi JP, Chantot-Bastaraud S, Ravel C. Genetic origin of spermatogenesis impairments: clinical aspects and relationships with mouse models of infertility. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:504-15.
- [15] Bakircioglu ME, Ulug U, Erden HF, Tosun S, Bayram A, Ciray N *et al.* Klinefelter syndrome: does it confer a bad prognosis in treatment of nonobstructive azoospermia? *Fertil Steril* 2011;95:1696-9.
- [16] Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Bern O, Ron-El R. Outcome of ICSI using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:2616-20.
- [17] Komori S, Horiuchi I, Hamada Y, Hasegawa A, Kasumi H, Kondoh N *et al.* Birth of healthy neonates after intracytoplasmic injection of ejaculated or testicular spermatozoa from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome: a report of 2 cases. *J Reprod Med* 2004;49:126-30.
- [18] Akashi T, Fuse H, Kojima Y, Hayashi M, Honda S. Birth after intracytoplasmic sperm injection of ejaculated spermatozoa from a man with mosaic Klinefelter's syndrome. *Asian J Androl* 2005;7:217-20.
- [19] Kyono K, Uto H, Nakajo Y, Kumagai S, Araki Y, Kanto S. Seven pregnancies and deliveries from non-mosaic Klinefelter syndrome patients using fresh and frozen testicular sperm. *J Assist Reprod Genet* 2007;24:47-51.
- [20] Powell. Sex chromosomes and sex chromosomes abnormalities. In: Inc. HP, ed. *The principles of clinical cytogenetics*, second edition. Towota, New Jersey, 2005:207-46.
- [21] Vogt PH. Azoospermia factor (AZF) in Yq11: towards a molecular understanding of its function for human male fertility and spermatogenesis. *Reprod Biomed Online* 2005;10:81-93.
- [22] Abdelmoula NB, Amouri A. Dicentric Y chromosome. *Ann Biol Clin (Paris)* 2005;63:363-75.

- [23] Bettio D, Venci A, Rizzi N, Negri L, Setti PL. Clinical and molecular cytogenetic studies in three infertile patients with mosaic rearranged Y chromosomes. *Hum Reprod* 2006;21:972-5.
- [24] DesGroseilliers M, Beaulieu Bergeron M, Brochu P, Lemyre E, Lemieux N. Phenotypic variability in isodicentric Y patients: study of nine cases. *Clin Genet* 2006;70:145-50.
- [25] Yoshida A, Nakahori Y, Kuroki Y, Motoyama M, Araki Y, Miura K *et al*. Dicentric Y chromosome in an azoospermic male. *Mol Hum Reprod* 1997;3:709-12.
- [26] Vogt PH, Edelmann A, Hirschmann P, Kohler MR. The azoospermia factor (AZF) of the human Y chromosome in Yq11: function and analysis in spermatogenesis. *Reprod Fertil Dev* 1995;7:685-93.
- [27] Haute Autorité de santé. Évaluation de la fécondation in vitro avec micromanipulation (Intracytoplasmic sperm injection [ICSI]). Rapport HAS décembre 2006.
- [28] Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci* 2006;11:3049-61.
- [29] Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, Brown LG *et al*. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003;423:825-37.
- [30] Oates RD, Silber S, Brown LG, Page DC. Clinical characterization of 42 oligospermic or azoospermic men with microdeletion of the AZFc region of the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI. *Hum Reprod* 2002;17:2813-24.
- [31] Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000;15:1431-4.
- [32] Tyler-Smith C, Krausz C. The will-o'-the-wisp of genetics--hunting for the azoospermia factor gene. *N Engl J Med* 2009;360:925-7.
- [33] Longepied G, Saut N, Aknin-Seifer I, Levy R, Frances AM, Metzler-Guillemain C *et al*. Complete deletion of the AZFb interval from the Y chromosome in an oligozoospermic man. *Hum Reprod* 2010;25:2655-63.
- [34] Kleiman SE, Yogev L, Lehavi O, Hauser R, Botchan A, Paz G *et al*. The likelihood of finding mature sperm cells in men with AZFb or AZFb-c deletions: six new cases and a review of the literature (1994-2010). *Fertil Steril* 2011;95:2005-12, 12 e1-4.
- [35] Patrat C, Bienvenu T, Janny L, Faure AK, Fauque P, Aknin-Seifer I *et al*. Clinical data and parenthood of 63 infertile and Y-microdeleted men. *Fertil Steril* 2010 Feb;93(3):822-32. Epub 2008 Dec 4.
- [36] Siffroi JP, Le Bourhis C, Krausz C, Barboux S, Quintana-Murci L, Kanafani S *et al*. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. *Hum Reprod* 2000;15:2559-62.
- [37] Patsalis PC, Sismani C, Quintana-Murci L, Taleb-Bekkouche F, Krausz C, McElreavey K. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. *Lancet* 2002;360:1222-4.
- [38] Vogt PH. Genetic aspects of human infertility. *Int J Androl* 1995;18(S2):3-6.
- [39] Wong PY. CFTR gene and male fertility. *Mol Hum Reprod* 1998;4:107-10.
- [40] Van der Ven K, Messer L, van der Ven H, Jeyendran RS, Ober C. Cystic fibrosis mutation screening in healthy men with reduced sperm quality. *Hum Reprod* 1996;11:513-7.
- [41] Kanavakis E, Tzetzis M, Antoniadis T, Pistofidis G, Milligos S, Kattamis C. Cystic fibrosis mutation screening in CBAVD patients and men with obstructive azoospermia or severe oligozoospermia. *Mol Hum Reprod* 1998;4:333-7.
- [42] Matzuk MM, Lamb DJ. Genetic dissection of mammalian fertility pathways. *Nat Cell Biol* 2002;4 Suppl:S41-9.
- [43] Ravel C, Chantot-Bastaraud S, El Houate B, Berthaut I, Verstraete L, De Larouziere V *et al*. Mutations in the protamine 1 gene associated with male infertility. *Mol Hum Reprod* 2007;13:461-4.
- [44] Bashamboo A, Ferraz-de-Souza B, Lourenco D, Lin L, Sebire NJ, Montjean D *et al*. Human male infertility associated with mutations in NR5A1 encoding steroidogenic factor 1. *Am J Hum Genet* 2010;87:505-12.
- [45] Avidan N, Tamary H, Dgany O, Cattan D, Pariente A, Thulliez M *et al*. CATSPER2, a human autosomal nonsyndromic male infertility gene. *Eur J Hum Genet* 2003;11:497-502.
- [46] Dieterich K, Soto Rifo R, Faure AK, Hennebicq S, Ben Amar B, Zahi M *et al*. Homozygous mutation of AURKC yields large-headed polyploid spermatozoa and causes male infertility. *Nat Genet* 2007;39:661-5.
- [47] Dam AH, Kosciński I, Kremer JA,

- Moutou C, Jaeger AS, Oudakker AR *et al.* Homozygous mutation in SPATA16 is associated with male infertility in human globozoospermia. *Am J Hum Genet* 2007;81:813-20.
- [48] Harbuz R, Zouari R, Pierre V, Ben Khelifa M, Kharouf M, Coutton C *et al.* A Recurrent Deletion of DPY19L2 Causes Infertility in Man by Blocking Sperm Head Elongation and Acrosome Formation. *Am J Hum Genet* 2011;88:351-61.
- [49] McLachlan RI, Mallidis C, Ma K, Bhasin S, de Kretser DM. Genetic disorders and spermatogenesis. *Reprod Fertil Dev* 1998;10: 97-104.
- [50] Lilford R, Jones AM, Bishop DT, Thornton J, Mueller R. Case-control study of whether subfertility in men is familial. *BMJ* 1994;309:570-3.