

Génétique et infertilité masculine

Sophie Dahoun

Laboratoire de Cytogénétique

Division de Génétique Médicale

Départ. Gynécologie et Obstétrique

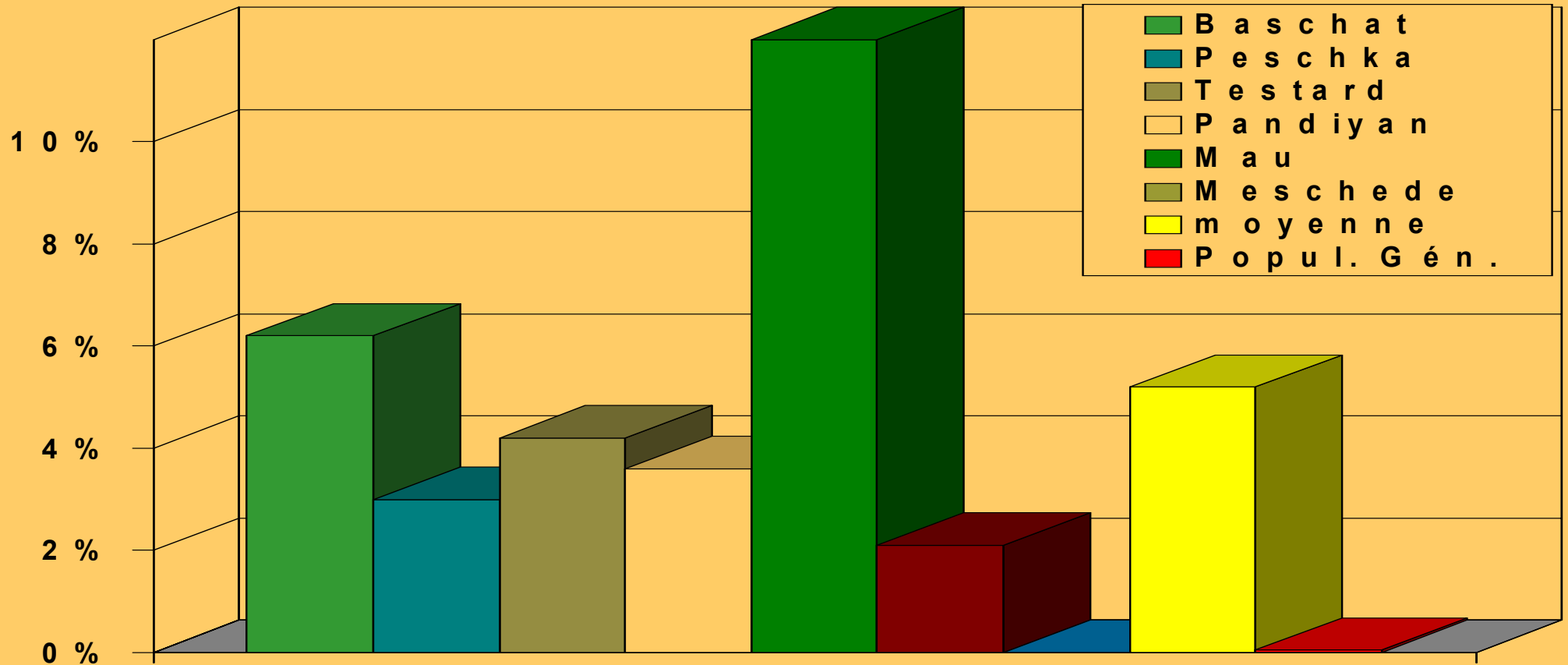
HUG

Identification de maladies génétiques

- **causes** de l'infertilité
- potentiellement **transmissibles** à la descendance
- PMA => levée de **barrières** naturelles
- **Consultation génétique:**
 - **aide** au diagnostic
 - implication génétique dans la pathologie
 - moyens **diagnostiques**
- **Conseil génétique:**
 - **explication**
 - **risque** pour la descendance
 - **variation expression**
 - **mode de transmission**

Anomalies chromosomiques

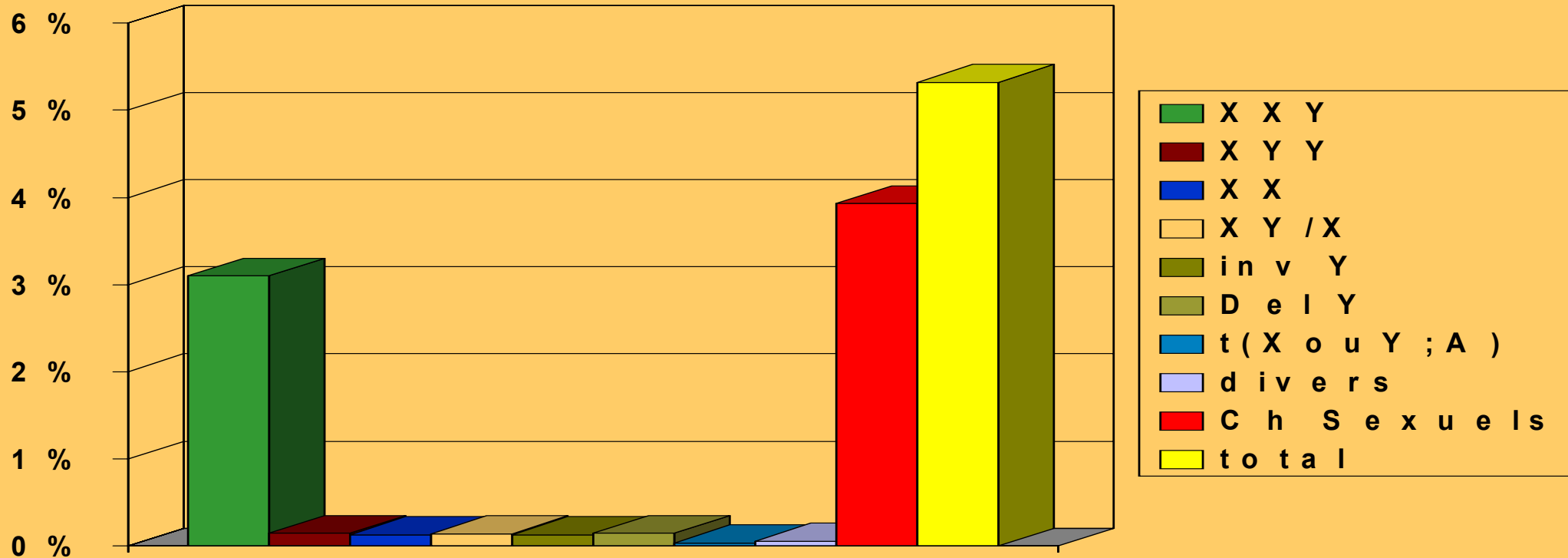
6 études:2276 patients



Analyses anomalies chromosomes sexuels

14 796 sujets : 3.93% de 5,32% anomalies

Guichaoua et Luciani



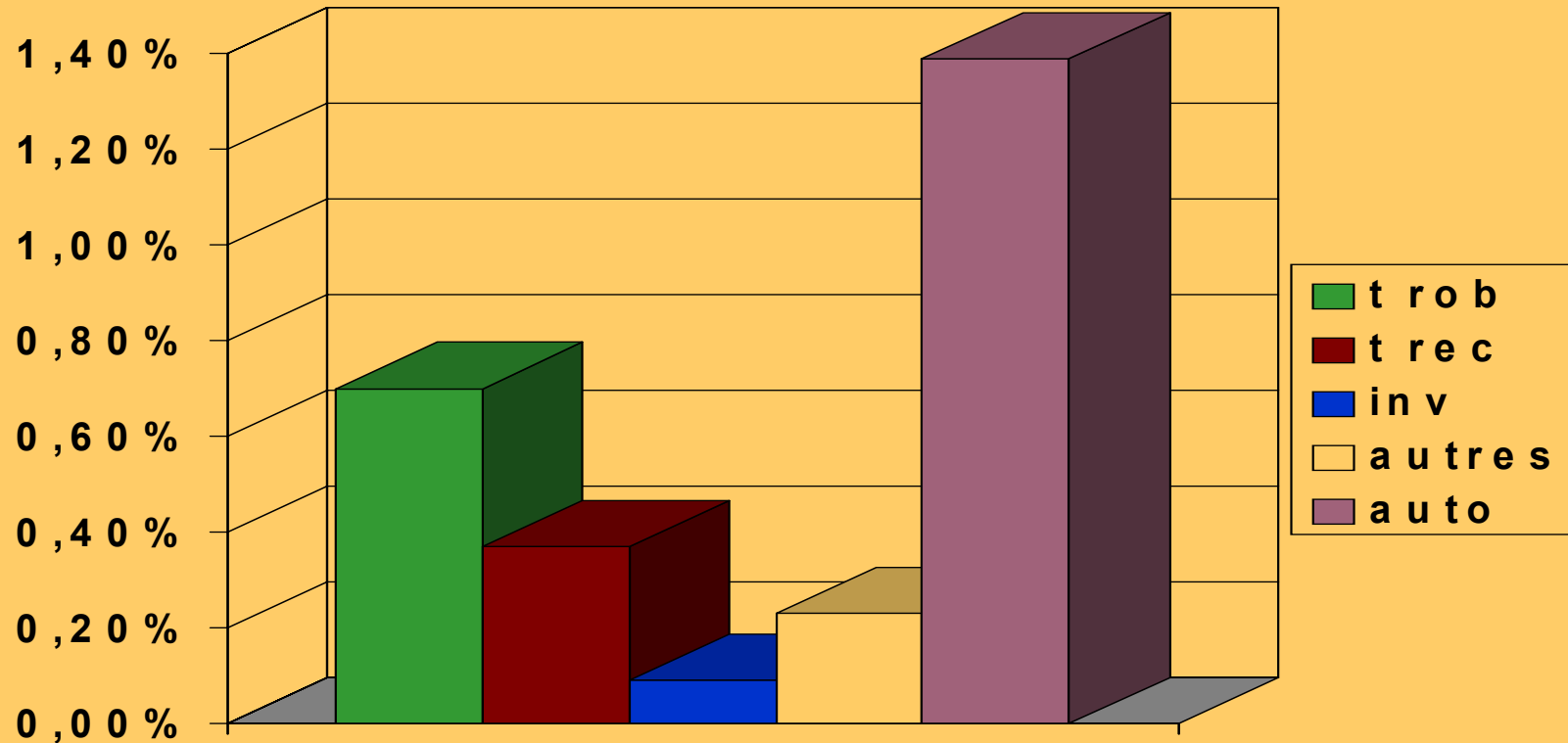
ICSI et Klinefelter

- risque d'anomalies chromosomes sexuels 1/100 expliqué par **mosaïque 47,XXY/46,XY germinale**
- 1/10 des hommes 47,XXY: **spermatides** rondes, allongées, spermatozoides matures immobiles => **grossesses**
- taux théorique de 50% de spermatozoides XX ou XY
- taux réel plus bas **5 à 10%**

Analyses anomalies autosomiques

14 796 sujets : 1.39% de 5,32% anomalies

Guichaoua et Luciani



Chez l'homme: Anomalies autosomiques et spermogramme

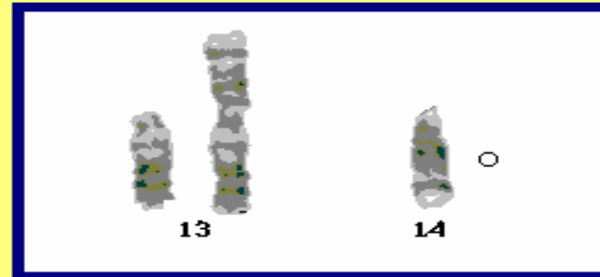
- **variabilité expression:** de la fertilité normale à la stérilité primaire
- **centromériques plus fréquemment associées aux valeurs basses du spermogramme**
 - 18 x centromériques
 - 10 x réciproques
- **variabilité des chromosomes impliqués, des points de cassures: rôle mécanique**

Etudes de méiose

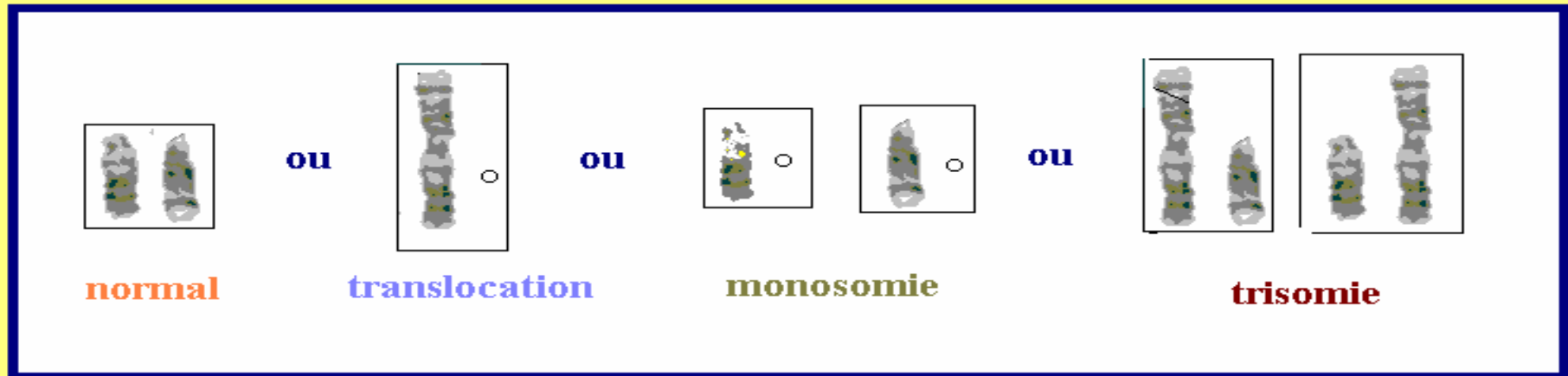
- **Asynapsis**
 - défaut appariement autour des points de cassure
 - quadrivalent libre ou associé à VS
- **Interaction X- autosomes**
 - augmentation des associations quadrivalent vésicule sexuelle
 - fréquence d'association augmente si acrocentriques
 - corrélation fréquence des associations- atteinte germinale

Risque chromosomique enfant d'un porteur d'une translocation

caryotype constitutionnel



gamètes



Un caryotype est recommandé:

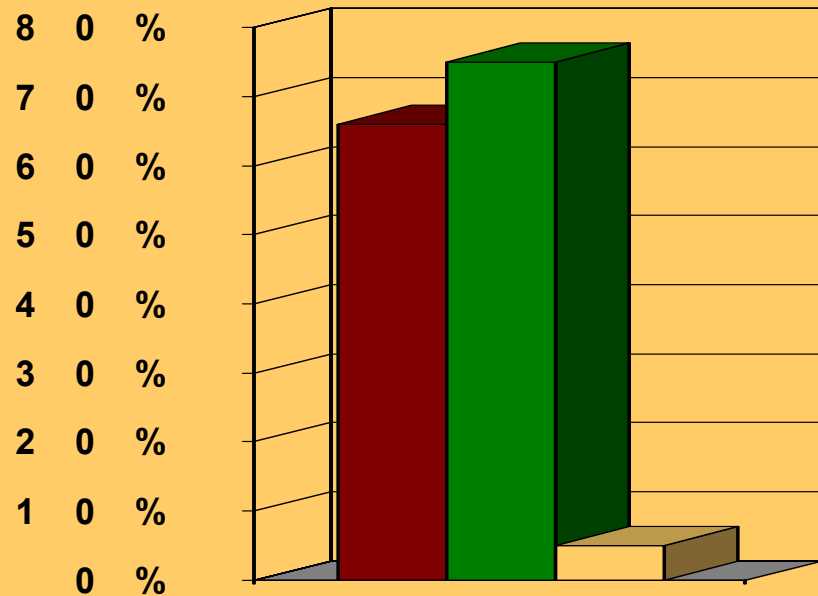
- **Chez l'homme:**
 - azoospermie ou OAT (<20mio tot)
 - signes cliniques
- **Chez chaque partenaire si notion familiale:**
 - fausses couches à répétition
 - naissance enfants anormaux
 - stérilité
 - PMA non développement embryons

Les gènes

- **état de la recherche:**
 - **souris transgéniques**
- **AZF et DAZ (Deleted in Azoospermia)**
- **Mucoviscidose (CF, gène CFTR)**
 - **autosomique récessive**
 - **atteint 1/2000 --> porteur 1/20**
 - **>700 mutations décrites (60% Δ F508)**
 - **95% des atteints agénésie déférents**
 - **6% azoospermie: excretoire**
 - **atteinte clinique est fonction du type de mutation**
 - **mutations + ou - pathogènes**

Mucoviscidose et azoospermie excrétoire

2 études: 127 patients



- **50%** mutations sur les **2** chromosomes
- **25%** mutations sur **1** chromosome
- **25%** mutations non dépistées
- possible perturbation test sueur
- possibles signes cliniques: bronchites

■	D	o	h	l	e		
■	D	ö	r	k			
■	p	o	p	g	é	n	é

L'analyse moléculaire du gène CFTR (mucoviscidose) est recommandé:

- chez l'**homme**:
 - agénésie (même unilatérale) des canaux déférents
 - OAT sévère (< 20 mio total) quoique controversé
 - notions d'affections pulmonaires à répétitions, de pancréatites
 - antécédents familiaux de mucoviscidose
- chez la **femme**:
 - notion familiale
 - si mutation trouvée chez partenaire
 - 21 mutations testées négatives chez conjoint avec CAVD

Risque mucoviscidose patient CAVD



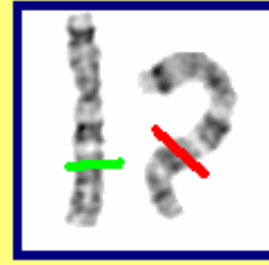
CAVD



Porteuse



Mucoviscidose
pulmonaire



CAVD

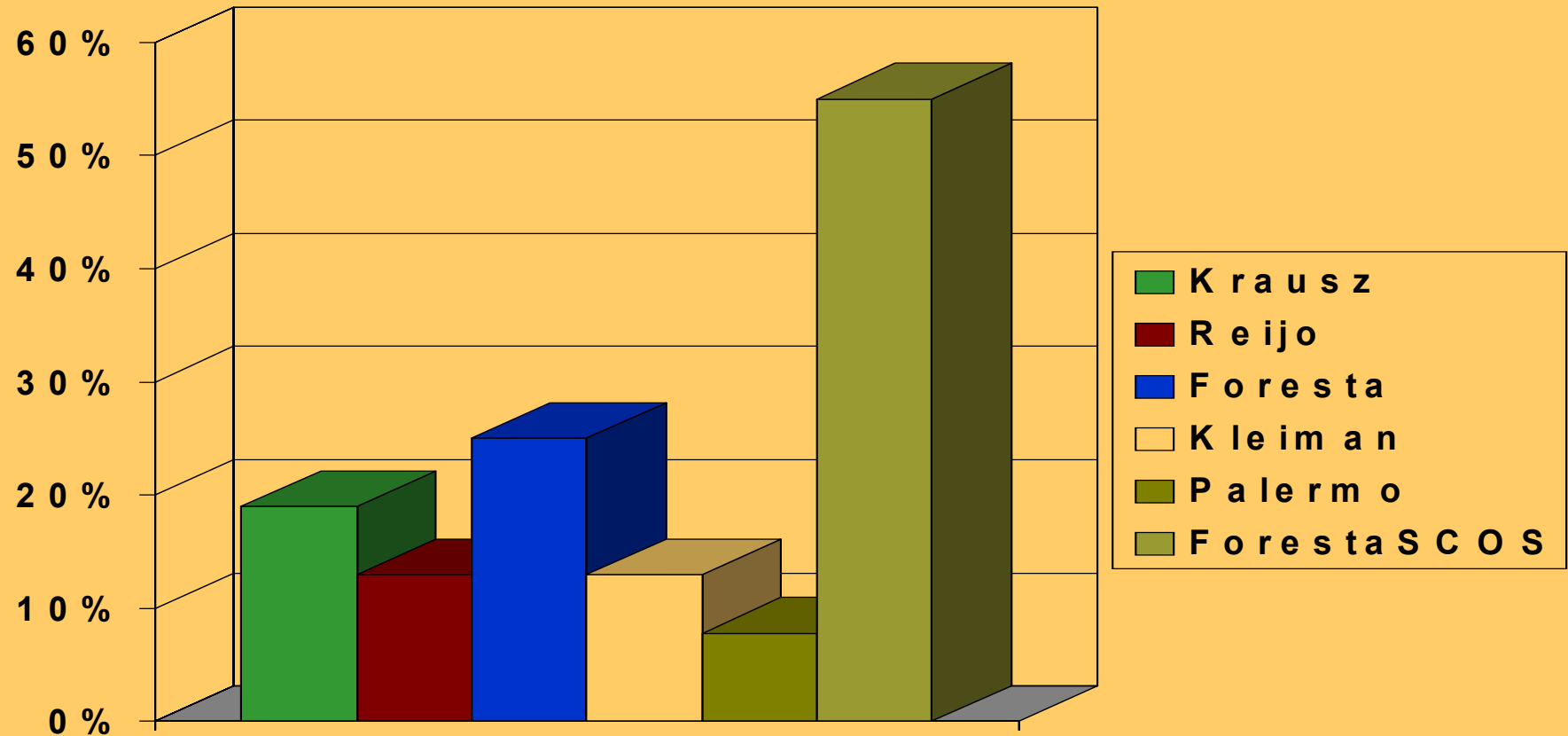


— mutation pathogène CFTR

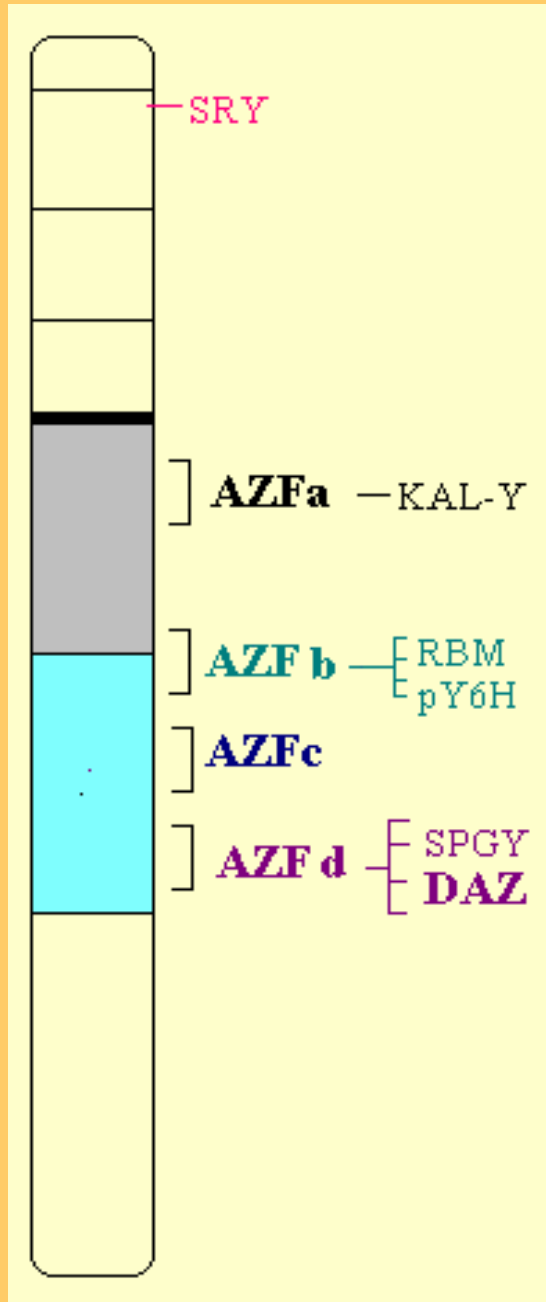
— mutation peu pathogène

Délétions bras long Y

6 études: 671 patients



Conseil génétique: Délétions Yq



- **kit** disponible recherchant les délétions de 18 endroits spécifiques de l'Y
- **conseil génétique:** transmission de la stérilité aux garçons
- cas rares décrits de pénétrance incomplète
- test **optionnel** ou **diagnostic**?

Difficultés d'interprétation

- **Toutes les copies des familles «AZF» ne sont pas transcrites au niveau lignée germinale, la délétion doit être dans un gène **transcrit** pour être en cause**
- **Fréquence délétions dépend recrutement:**
 - **50% SCOS**
 - **9 à 7 % azoo**
 - **6 à 3% OAT sévère**
 - **0% si > 5mio**
- **Certaines délétions sont familiales**
- **Délétion avec anomalie de transcription peut être en **mosaïque** (risque difficilement chiffrable)**

Situations rares: maladies monogéniques

- **arbre généalogique =>«situations génétiques»**
 - **Recepteur des androgènes**
 - **Maladie de Kennedy**
 - **Cils immobiles**
 - **Dystrophie myotonique de Steinert**
- **conseil génétique**
 - **mode de transmission**
 - **test diagnostic**
 - **test prénatal**

Risques de l'ICSI

Bonduelle et al: 1987 enfants

- Anomalies **chromosomes sexuels**
 - **1/100** 5fois plus
 - mosaïque occulte
 - ségrégation chromosomique
 - choix diagnostic prénatal
- Anomalies structurelles **de novo**
 - **0.3/100**
- **Malformations**
 - risque **non** augmenté