

Azoospermie et Génétique

Les facteurs génétiques dans l'infertilité masculine

Mustapha Bensaada PhD

Génétique et cytogénétique moléculaire

Clinique ROTABY



Plan

- **Les facteurs génétique affectants la spermatogénèse**
- **Les facteurs dont l'infertilité n'est qu'un symptôme**
- **Les facteurs épigénétiques**
- **Les moyens existants pour leur diagnostic**
- **Conclusions**



Gènes et Spermatogénèse

- *La génétique de la spermatogénèse implique environ 2000 gènes.*
 - parmi lesquels 300 à 600 sont spécifiquement exprimés dans les cellules germinales.
- Elle est fortement impactée par les désordres touchant les chromosomes sexuels X et/ou Y (50% des désordres).
- Les autres chromosomes ou autosomes sont mis en cause dans des cas de Teratozoospermie, Asthenozoospermie,



European Association of Urology

2. GENETIC DISORDERS IN INFERTILITY¹



A knowledge of genetic abnormalities in infertility is mandatory for every urologist working in andrology.

- Dans une étude sur 9766 hommes infertiles :
 - 5,8 % portent des anomalies chromosomiques
 - 4,3% sont liés aux chromosomes Sexuels
 - 1,5 % liés aux autosomes
 - Sur la population générale (94 000 nouveaux nés) :
 - 0,14 % présentaient des anomalies chromosomiques sur le gonosomes
 - 0,25% sur des autosomes

Les facteurs chromosomiques..

➤ Les anomalies des chromosomes Sexuels

- Syndrome de Klinefelter
- Le chromosome Y et les remaniements chromosomiques
- Les translocations X Y

➤ Les anomalies chromosomiques autosomiques

- Les anomalies de nombres : Les aneuploïdies
- Les anomalies de structures : les translocations et les inversions

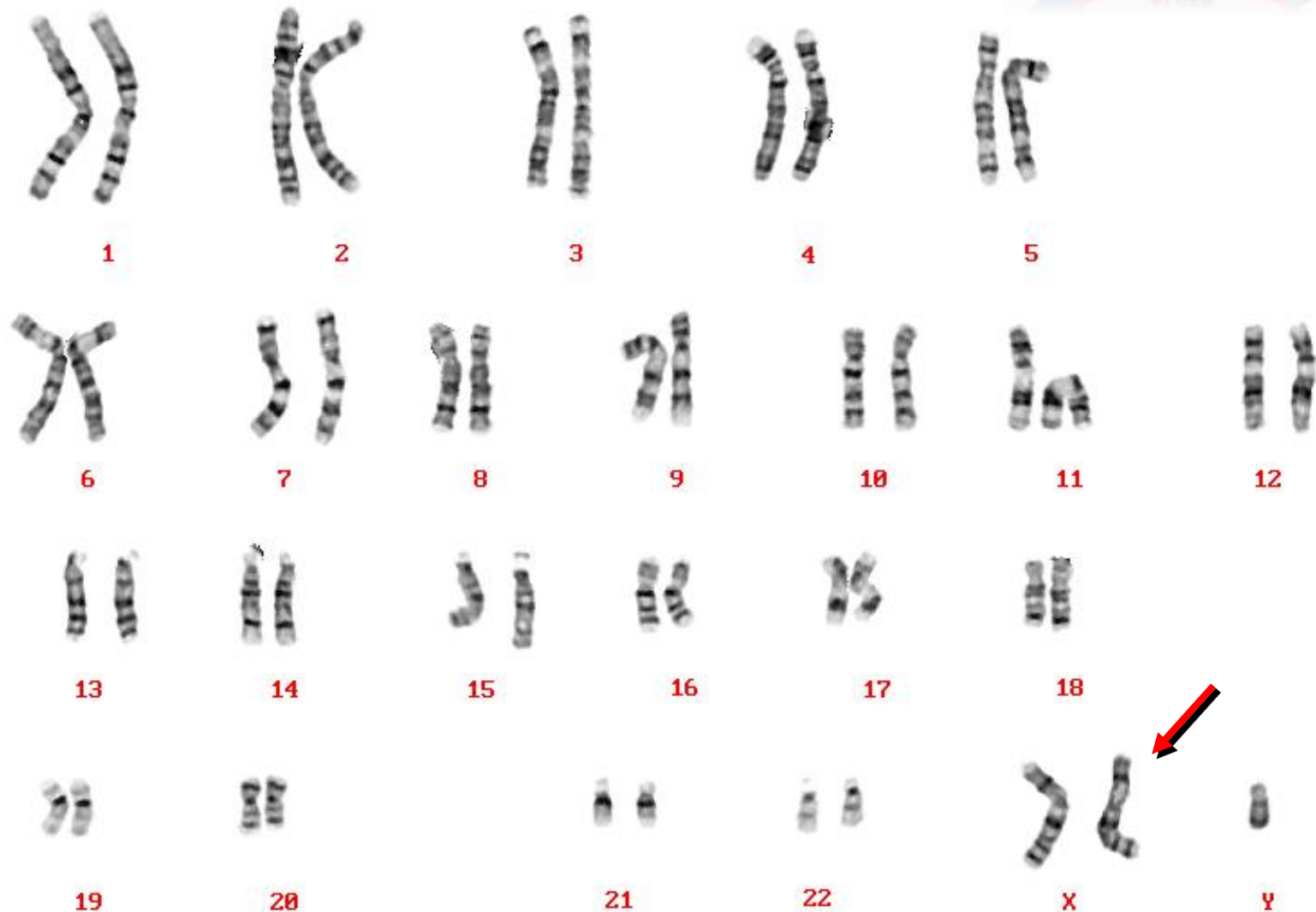


LE SYNDROME DE KLINEFELTER



- Les désordres chromosomiques représentent:
 - 15% des patients avec azoospermie et 2% des patients avec oligospermie présentent une anomalie du caryotype contre 0,6% dans la population générale.
- le Syndrome de Klinefelter, 47,XXY (14% des azoospermies)
- 1 naissance sur 600
- Il peut être homogène 100 % 47,XXY ou en mosaïque 47,XXY et 46,XY
- Dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire.
- Possibilité de trouver des spermatozoïdes avant 31 ans et par microTESE

LE SYNDROME DE KLINEFELTER



Le syndrome du mâle à 46 XX



- Le mâle XX est une anomalie chez les hommes infertiles.
- Syndrome de la Chapelle : 1 naissance sur 20 000
 - Une taille plus petite et une incidence plus élevée d'ectopie testiculaire
 - Azoospermie sans exception.
 - De plus, les patients atteints de ce syndrome peuvent présenter des organes génitaux ambigus.
 - Implication d'un remaniement du gène SRY

Autres désordres chromosomiques



- Les inversions chromosomiques
- Les translocations Robertsonniennes
- Les Aneuploidies des autosomes
- Les délétions
- Hot spot régions chromosomiques : 5q2, 10q2, et 17q2.

Conséquences

- **Asynapsis**
 - défaut appariement autour des points de cassure lors de la méiose
- Interaction entre Chromosomes Sexuels et les autosomes

Les désordres ne touchant pas la spermatogénèse

➤ *Syndrome de Kallmann*

- Le syndrome de **Kallmann** : hypogonadisme hypogonadotrope par déficit de la GnRH
 - *d'une anosmie ou hyposmie.*

Insensibilité aux Androgènes syndrome de Reinfestein

- Une naissance garçon sur 100 000 environs
- Caryotype 46 XY, mais de phénotype féminin.
- Une anomalie de fonctionnement des récepteurs tissulaires aux androgènes.

Le chromosome Y



Le deuxième plus petit des chromosomes après le chromosome 21,

Nombre de paires de base : 57 701 691

Nombre de gènes : 130

Nombre de gènes connus : 76

Nombre de pseudo gènes : 54

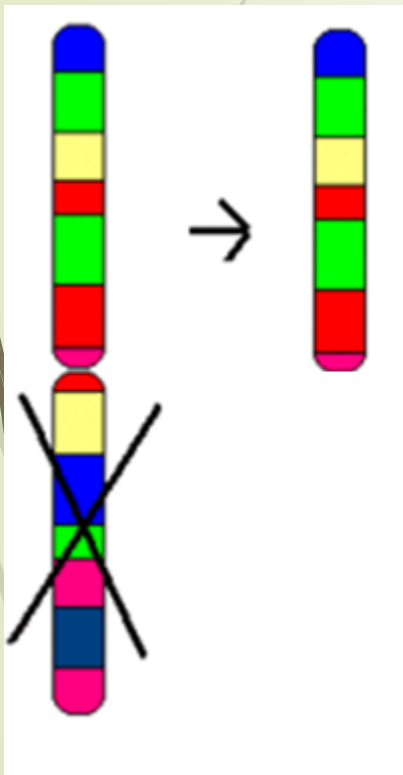
Porte 3 maladies génétique.

Il porte le gène SRY intervenant dans le déterminisme sexuel.

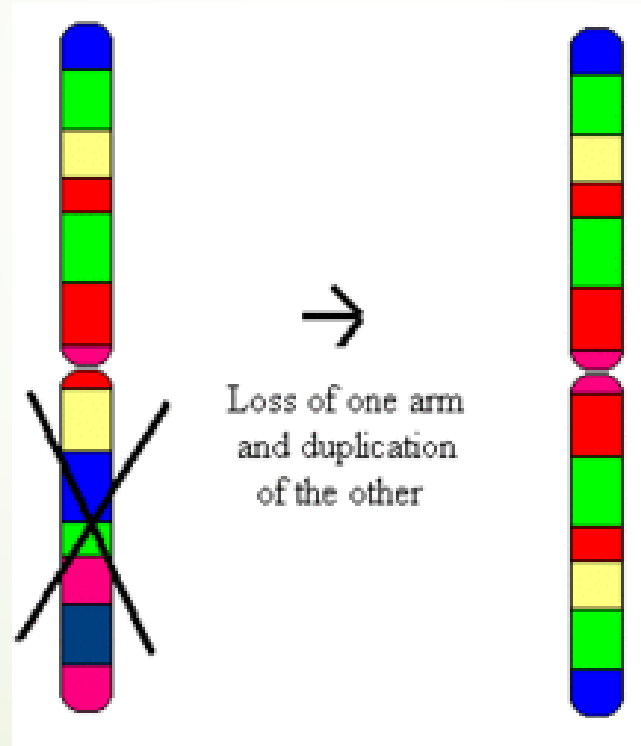
Les remaniements chromosomiques



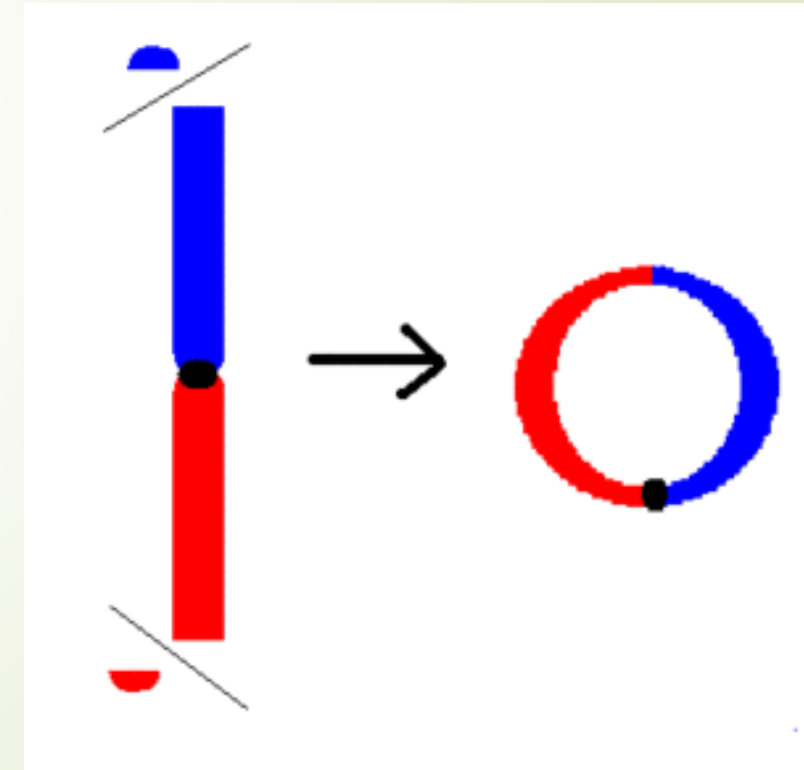
Le Yq-



Isochromosome (Yp)



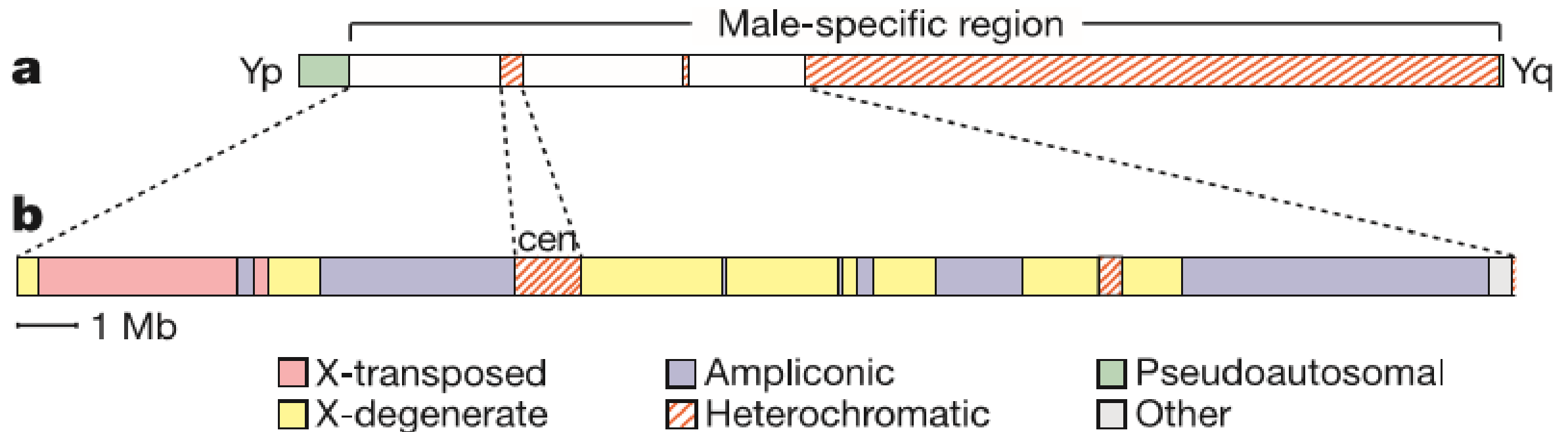
Chromosome Y en anneau



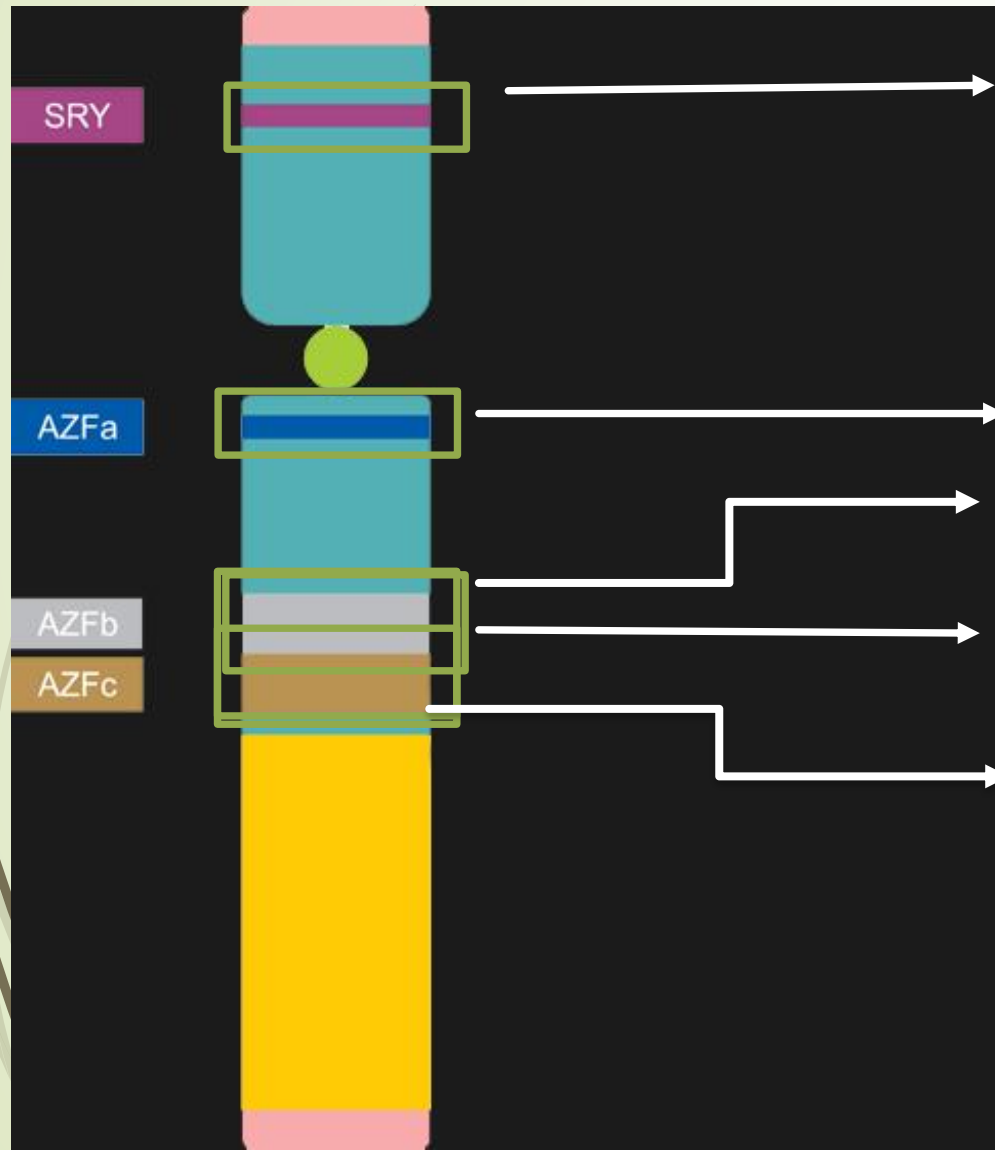
La microdélétion du chromosome Y



La région pseudo-autosomique et la male-specific region MSY, cette dernière contient une région responsable de la spermatogénèse Azoospermia factor AZF.



SRY et Locus AZF



Gène SRY : déterminisme masculin

USP9Y et DDX3Y : manque de cellules germinales

DAZ, PRY et CDY: arrêt de maturation des cellules germinales

AZFb + AZFc: identique à celle des suppressions AZFb

BPY2, DAZ et CDY : diminution des spermatozoïdes

Microdélétions du chromosome Y



► Fréquence:

Azoospermie 13,5 % (12/89) *Reijo et al.1995*

Oligospermie 5,7 % (2/35) *Reijo et al.1996*

► Les microdélétions se localisent dans 3 régions du bras long du chromosome Y

Région

Spermogramme

Histologie

AZFa

Azoospermie

SCOS

AZFb

Azoospermie

Blocage en méiose

AZFc

Azoo/Oligospermie

Hypospermatogenèse

Les causes géniques de l'infertilité



Azoospermie

APOB, ART3, BPY2, BRCA2.

Spermatogénèse anormale

DAZL, ERCC2, YBX2, SOX8.

OATS

MTRR, IL1B, SABP.

Teratozoospermie

AURKC, PRM1, SP1.

Oligozoospermie

FASL, SHBG, SDHA,.

Pas moins de 130 gènes sont décrits dans l'infertilité masculine

Les atteintes géniques



- ***MEIOSIN***: Active l'entrée en méiose
- ***ZFP541*** : intervient dans le déroulement de la méiose

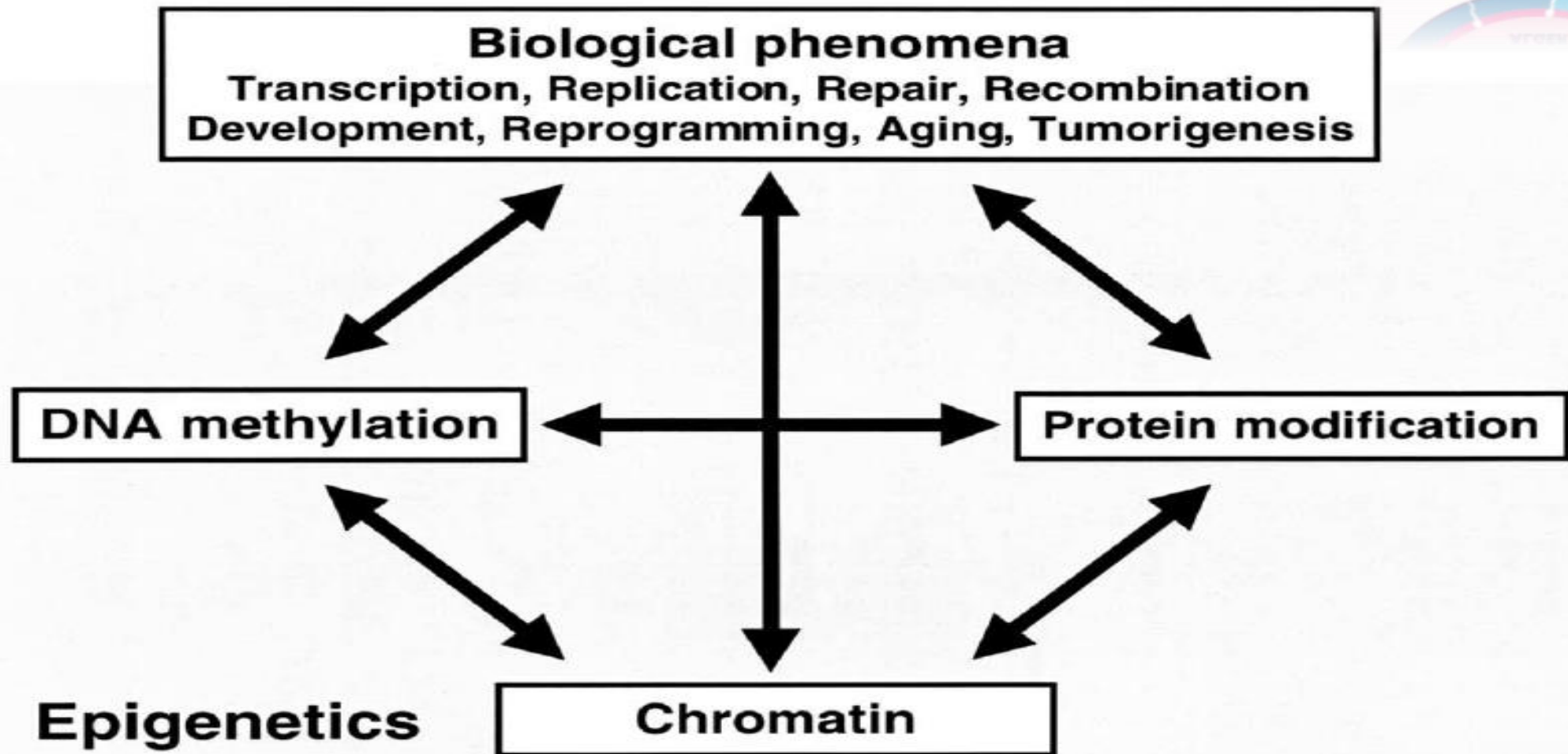
- ***Le cas de la mucoviscidose***
 - Syndrome ABCD et le gène CFTR
 - d'environ 2 % des cas d'infertilité masculine et de près de 25 % des azoospermies obstructives.

Epigénétique dans l'infertilité



- La méthylation de l'ADN est un phénomène naturel intervenant dans la régulation génétique et dans l'organisation du génome.
- Des individus Azoospermes avaient des niveaux de méthylation global de l'ADN testiculaire plus élevés que des témoins.
- L'empaquetage de l'ADN spermatique est altéré dans des cas d'hypofertilité, même chez des individus considérés comme normaux sperme.
- La transition Histones-Protamines est désorganisée
- Le génome spermatique est alors de mauvaise qualité

Epigénétique dans l'infertilité



Epigénétique et infertilité

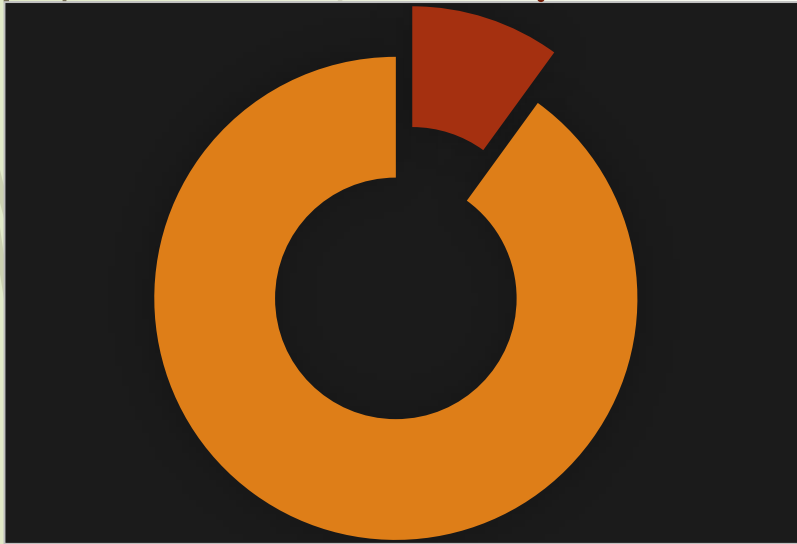


- Régulation des gènes et remodelage de la chromatine au cours de la spermiogénèse. Impact sur la reproduction mâle, le développement de la descendance et la santé.
- Les facteurs qui influencent ces mécanismes sont nombreux :
 - Génétiques
 - Environnementaux
 - Hormonaux
 - Médicamenteux
 - Alimentaires



Nécessité du diagnostic génétique

10 %



Spermogramme et bilan hormonal



30 %



**Spermogramme et bilan hormonal
+ caryotype + analyse moléculaire**



Intérêt du diagnostic moléculaire

Intérêt médical

*Etiologie de la
pathologie*

Intérêt scientifique

*Eclairer la
situation
génétique*

Intérêt économique

*Minimiser les
dépenses de
santé.*

BILAN GENETIQUE de base



► Caryotype

Oligozoospermie < 10M/ml

12 % anomalies caryotypiques chez ces patients

► Recherche microdélétions Y (PCR)

Oligozoospermie < 2M /ml, 6-7% de patients délétés

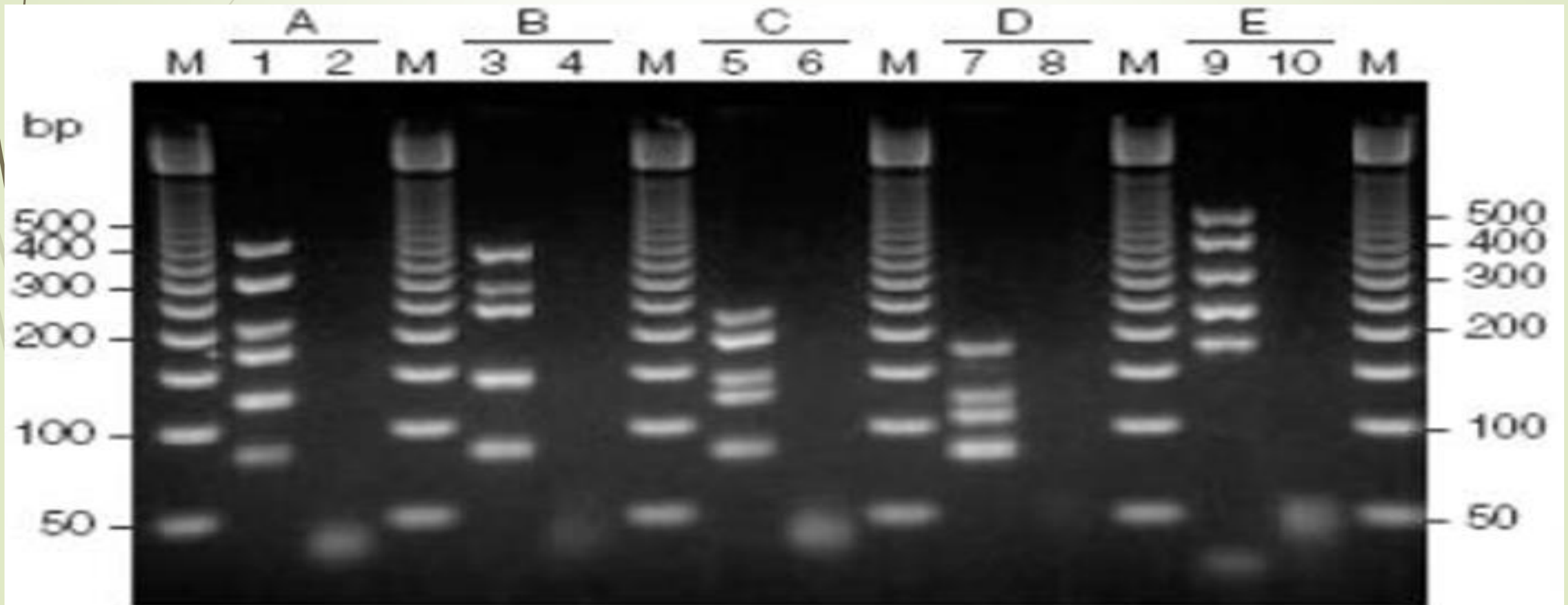
► La qualité du génome spermatique

Fragmentation de l'ADN spermatique, capacitation spermatique,...

Diagnostic par PCR des microdélétions



Résulta de la PCR multiplexe

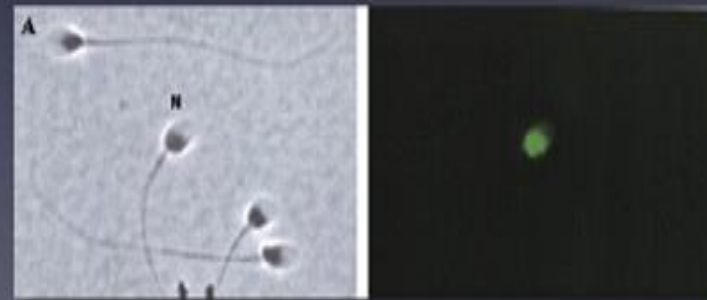


Les techniques d'analyse de l'ADN spermatique

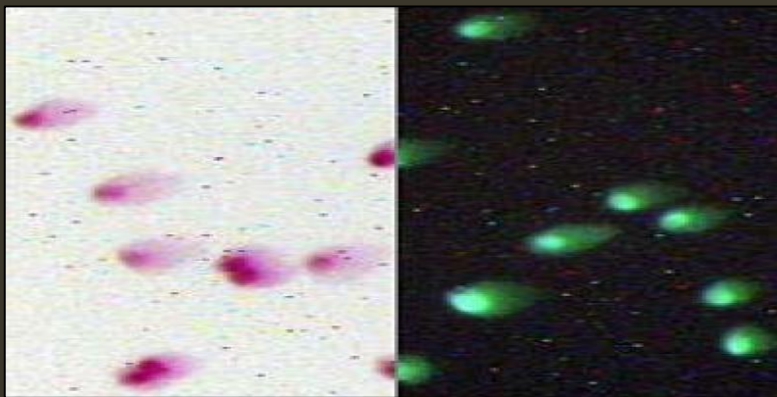
Décondensation des la chromatine



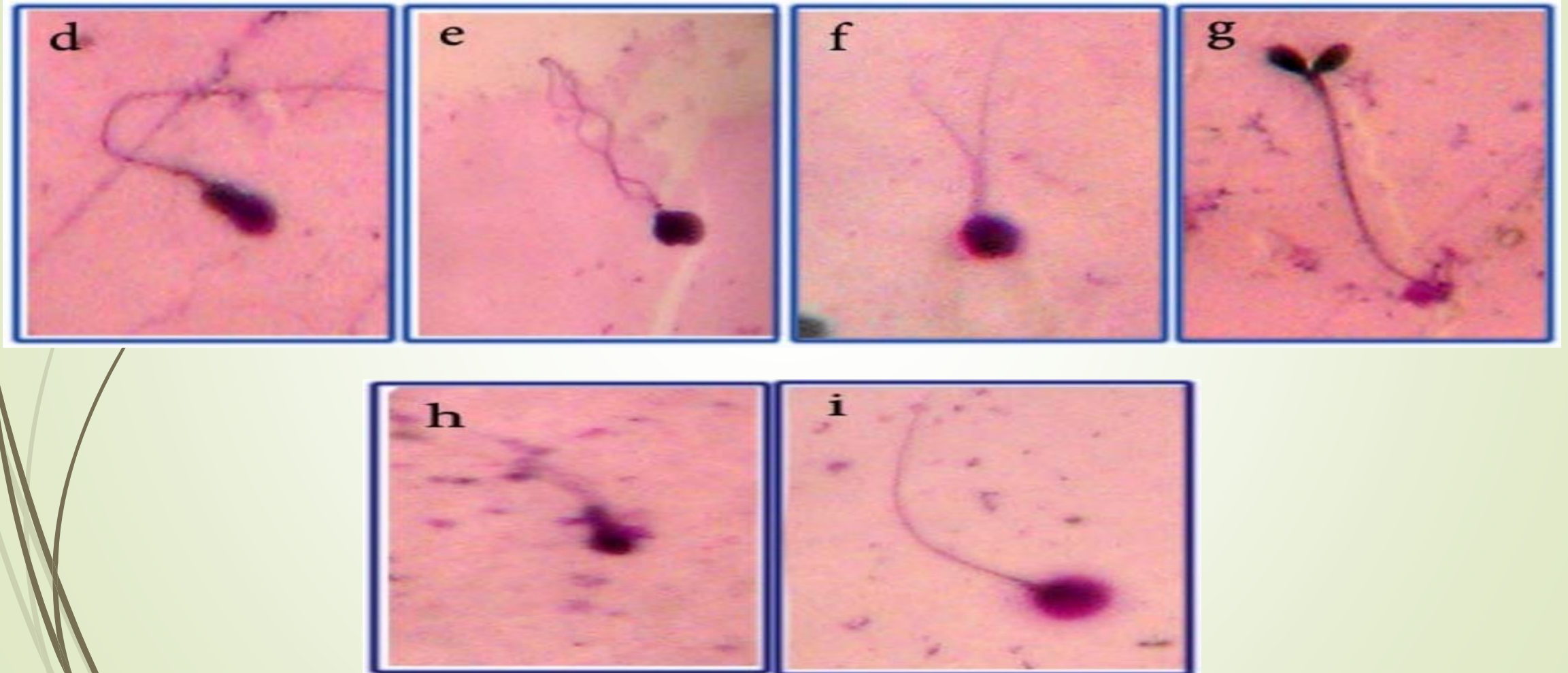
Cassures simple brin et double brin (TUNEL)



SCSA



La technique SCD



Conclusion

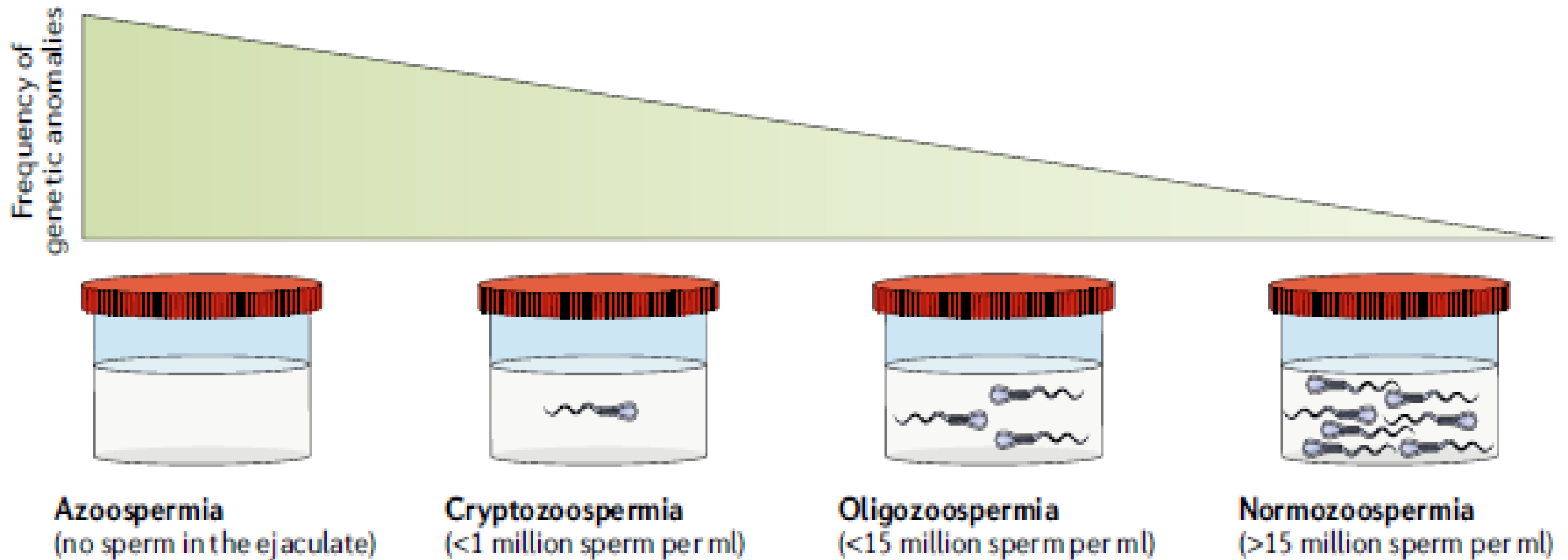
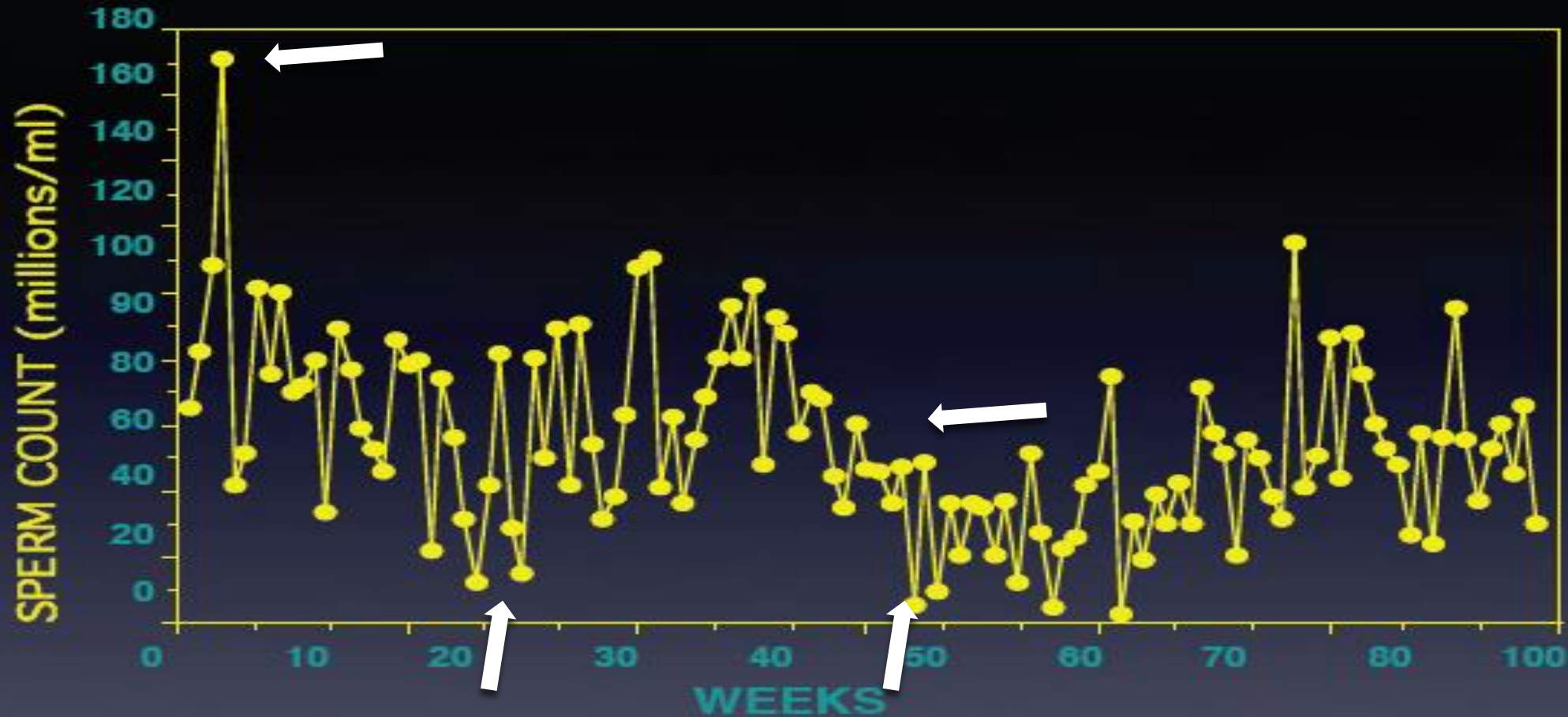


Fig. 1 | The different types of quantitative disturbances of spermatogenesis and the frequency of genetic factors in each category. An inverse correlation exists between sperm count and prevalence of genetic anomalies.

Variations de la concentration dans le temps



Selon OMS
C.A. Paulsen

► Importance d'un deuxième spermogramme de contrôle en cas d'oligozoospermie

Pour identifier un facteur génétique

➤ Lors de l'anamnèse

- Voir s'il y a d'autres cas dans la famille, pas nécessairement une azoospermie, certaines atteintes syndromiques sont évocatrices...
- Un signe évocateur d'une atteinte génétique chez l'homme
 - Une consanguinité
 - Un retard pubertaire important
 - Insuffisance de développement testiculaire.
 - Les fausses couches à répétition
 - Un spermogramme perturbé



**Je vous remercie de
Votre attention**