

# Place et apports du caryotype en infertilité masculine

G. BOURROUILLOU (1), L. BUJAN (2), P. CALVAS (1), P. COLOMBIES (1),  
A. MANSAT (2), F. PONTONNIER (2)

(1) Service de Génétique, C.R.T.S., CHU Purpan, 31052 Toulouse Cédex,  
(2) Centre de Stérilité Masculine, Hôpital de la Grave, 31052 Toulouse Cédex

Progrès en Urologie (1992), 2, 185-191

## RESUME

Dans le cadre du bilan étiologique de l'infertilité masculine, les auteurs insistent sur la place et les apports du caryotype sanguin à travers leur expérience personnelle basée sur l'étude de 1612 sujets.

La place de cet examen est importante puisqu'environ 15% des sujets ayant une azoospermie et 6 à 7% de ceux qui ont une oligospermie inférieure à 10 millions de spermatozoïdes par ml, isolée ou associée à d'autres anomalies du spermogramme, présentent une anomalie chromosomique congénitale. Une remarquable constance des résultats est observée en fonction de critères de recrutement identiques.

Les apports de cet examen sont aussi importants :

- intérêt médical et psychologique de la découverte de l'étiologie chez les azoospermies,
- conseil génétique et diagnostic chromosomique anténatal pour le sujet lui-même non azoospermique et porteur d'un remaniement structural équilibré, pour qui la thérapeutique peut laisser espérer une procréation,
- conseil génétique pour la famille de ces sujets dans le but de leur éviter l'apparition d'un enfant chromosomiquement anormal.

En conclusion, les auteurs plaident pour la pratique systématique de cet examen chez tous les sujets infertiles ayant au moins une oligospermie isolée inférieure à 10 millions de spermatozoïdes par ml.

## INTRODUCTION

Dans l'histoire d'un couple ayant vécu une période plus ou moins longue d'infertilité, l'apparition d'un enfant présentant un handicap d'origine chromosomique n'est pas un phénomène exceptionnel.

Bien souvent l'anomalie chromosomique de l'enfant est secondaire à une malségrégation méiotique d'une anomalie chromosomique parentale. On peut alors penser que ce drame aurait pu être évité par la réalisation d'un examen chromosomique lors du bilan de ces cas d'infertilité.

La place des anomalies chromosomiques congénitales dans l'étiologie de l'infertilité masculine n'est pas négligeable. Notre expérience personnelle fait que nous voudrions souligner ici l'intérêt de leur dépistage pour le pronostic et l'éventuel conseil génétique surtout si une descendance demeure possible.

Nous n'envisagerons pas l'étude de la méiose masculine dont on sait qu'elle met en évidence dans le sperme 10% d'anomalies chromosomiques, essentiellement de type structural [8]. Ces anomalies ont une origine de novo dans leur très grande majorité.

## LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Le caryotype normal réalisé à partir des lymphocytes sanguins d'un sujet de sexe masculin comporte 46 chromosomes, dont la morphologie est étudiée par coloration panoptique et la structure par des techniques de dénaturation.

Ces chromosomes se divisent en deux groupes. Les

Manuscrit reçu le 15 juin 1991

autosomes au nombre de 44, répartis en 22 paires de chromosomes homologues. Ils sont identiques chez l'homme et chez la femme. Les chromosomes sexuels ou gonosomes sont au nombre de 2, un chromosome X submédiocentrique de taille moyenne, et un chromosome Y qui est un petit chromosome acrocentrique.

La fréquence des anomalies chromosomiques est de 0,6% chez les nouveaux-nés vivants et ces anomalies se divisent en deux grands groupes :

**1. Les anomalies numériques** qui sont définies par le gain ou la perte d'un chromosome. Cette anomalie peut être présente dans toutes les cellules de l'individu et elle est alors dite "anomalie homogène", ou seulement présente dans un certain pourcentage des cellules de l'individu et elle est alors dite "anomalie en mosaïque".

Dans la plupart des cas, une anomalie numérique entraîne un phénotype anormal.

**2. Les anomalies structurales** qui sont définies par la modification de la structure d'un ou de plusieurs chromosomes. Elles sont elles-mêmes divisées en deux grands groupes suivant qu'elles :

- entraînent une perte ou un gain de matériel chromosomique. Elles sont alors dites "déséquilibrées" et entraînent un phénotype anormal,

- n'entraînent pas de perte ou de gain de matériel chromosomique. Elles sont alors dites "équilibrées" et n'ont alors aucune action sur le phénotype. Mais la ségrégation méiotique des sujets qui en sont porteurs est perturbée et il peut y avoir formation de gamètes chromosomiquement déséquilibrés. Si ces derniers sont fécondants, il y a formation de zygotes porteurs d'une aberration chromosomique. L'évolution se fera soit vers une fausse couche spontanée précoce, éventualité heureusement la plus fréquente, soit vers un enfant porteur d'une anomalie chromosomique qui entraînera chez lui un handicap le plus souvent lourd.

On distingue plusieurs grands types d'anomalies structurales équilibrées :

#### *a) Des translocations*

- *Robertsoniennes* s'il s'agit de fusion centromérique entre deux chromosomes de type acrocentrique.

- *Réciproques* s'il y a échange mutuel de fragments chromosomiques entre deux chromosomes.

*b) Des inversions*, plus rares, correspondant à la présence au sein d'un chromosome de matériel chromosomique retourné de 180 degrés par rapport à sa situation normale.

Ces anomalies peuvent être familiales, c'est-à-dire être héritées des parents et présentes chez d'autres membres de la fratrie. Elle peuvent aussi apparaître "de novo".

### **PLACE DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES DANS L'INFERTILITE MASCULINE**

Toutes les études chromosomiques de sujets masculins infertiles réalisées depuis 1972 sur des séries d'au moins 500 observations mettent en évidence un taux de caryotypes anormaux très supérieur à celui de la population générale [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10]. Ces pourcentages varient de 2,2% à 10,3%. Ces variations de fréquence sont essentiellement dues aux choix des critères de recrutement en fonction des résultats des spermogrammes.

En effet, lorsque les critères de sélection sont précis et identiques, on observe alors une certaine homogénéité des pourcentages d'anomalies chromosomiques observées, ainsi que le montre le Tableau 1. Dans la population des sujets ayant une azoospermie, un taux de 15% d'anomalies est habituellement observé. Dans celle des sujets ayant une oligospermie inférieure à 10 millions/ml de spermatozoïdes, on note un taux aux environs de 6% d'anomalies chromosomiques.

Notre expérience personnelle réalisée à partir de 1612 sujets étudiés confirme tout à fait ces résultats et cette notion.

Outre les anomalies majeures observées globalement chez 7,7% de nos sujets, nous avons pu noter la présence d'anomalies mineures de type :

- inversion péricentrique du chromosome 9 dans 1,6 % des cas,

- fragilité distale d'un bras de chromosome, autre que l'X, dans 0,32% des cas.

Nous avons réparti nos sujets infertiles en trois

Tableau 1. Infertilité masculine et anomalies chromosomiques.

Auteurs	Nombre de sujets étudiés	Pourcentage anomalies chromosomiques		
		Global	Azoospermie	Oligospermie < 10.10 <sup>6</sup> < 20.10 <sup>6</sup>
Kjessler 1972	1 263	6,7		
Koulischer 1975	1 000	3,3		
Colombies 1977	717	10,2		
Chandley 1979	2 372	2,2	15,4	1,76
Fracarro 1980	2 026	9,1		
Retief 1984	496	7,1	14,5	5,1
Dutrillaux 1985	958	6,1	13,3	3,1
Bourrouillou 1985	952	10,3	15,4	6,9
Notre étude 1991	1 612	7,7	15,2	6,7 0,5

grands groupes :

**1. Les azoospermies.** Parmi elles, 90% des stérilités sont d'origine sécrétoire.

**2. Les oligospermies <10 millions/ml associées ou non à une asthénospermie (<40% de formes mobiles à la première heure) et/ou à une tératospermie (>40% de formes anormales).** Parmi elles, 42% sont d'origine sécrétoire.

**3. Les oligospermies >10 millions/ml et <20 millions/ml.** Parmi elles, 10% sont d'origine sécrétoire.

Les autres sujets infertiles de ces trois groupes présentent une stérilité excrétoire et il existe donc pour certains d'entre eux une possibilité de cure médicale ou chirurgicale.

Tous ces sujets ont été explorés sur le plan chromosomique par culture de leurs lymphocytes du sang périphérique en présence de Phytohémagglutinine.

La répartition de nos sujets en différents groupes en fonction du type de l'anomalie chromosomique d'une part et de l'altération du spermogramme d'autre part (Tableau 2) met en évidence deux notions qui nous paraissent essentielles :

- La première est l'accroissement du taux des

anomalies en corrélation avec la gravité de l'atteinte du spermogramme. On observe un taux comparable d'anomalies chromosomiques chez les sujets azoospermiques et chez les sujets ayant une oligospermie (<10<sup>7</sup>/ml) associée à une asthénospermie. A l'opposé, lorsque l'oligospermie est isolée, le taux d'anomalies chromosomiques est 4 à 5 fois plus faible.

- La deuxième concerne le type des anomalies chromosomiques observées. Les anomalies des chromosomes sexuels sont l'apanage de l'azoospermie avec bien évidemment le syndrome de KLINEFELTER et son équivalent le syndrome 46,XX.

Ces anomalies sont en relation directe avec la stérilité sécrétoire de ces sujets. Il ne faut cependant pas négliger la possibilité de trouver quelques rares anomalies structurales du chromosome Y chez le sujet azoospermique.

A l'inverse, les anomalies des autosomes sont essentiellement retrouvées dans les oligospermies, avec une fréquence accrue dans les formes les plus sévères. Il est remarquable d'observer, et ce dans les différentes séries, une prépondérance de la translocation robertsonienne entre les chromosomes 13 et 14. Des études méiotiques entreprises chez ces sujets porteurs de ce remaniement partic-

**Tableau 2. Répartition des sujets infertiles en fonction de la nature du spermogramme et du type d'anomalies chromosomiques.**

	Azoospermie	Oligospermie < 10 <sup>7</sup> /ml				Oligospermie < 2.10 <sup>7</sup> /ml	Total
		O.	OA.	OAT.	Total		
Nombre sujets étudiés	506	281	215	172	668	438	1612
Anomalies des gonosomes	72				11		83
Chrom. X	(68)	3			(3)		(71)
Chrom. Y	(4)	2	3	3	(8)		(12)
Anomalies des autosomes	5				34	2	41
t robertsoniennes	(1)	1	2	13	(16)	(1)	(18)
t réciproques	(4)	2	3	3	(8)	(1)	(13)
inversions		1	2	3	(6)		(6)
autres		1	3		(4)		(4)
<b>TOTAL</b>	<b>77</b>	<b>10</b>	<b>13</b>	<b>22</b>	<b>45</b>	<b>2</b>	<b>124</b>
Pourcentage	15,2%				6,7%	0,5%	7,7%

uliers laissent entrevoir la possibilité d'une explication physiopathologique des oligo-asthénospermies observées.

### APPORT DU CARYOTYPE DANS L'INFERTILITE MASCULINE

La découverte d'une aberration chromosomique chez un sujet infertile va orienter la conduite à tenir vis à vis du patient et pourra éventuellement conduire à un conseil génétique.

Dans les cas d'une azoospermie sécrétoire, la connaissance de la cause de sa stérilité, comme le syndrome de KLINEFELTER par exemple, permettra souvent au sujet de mieux accepter son état et de l'admettre sans frapper de porte à porte durant des mois à la recherche d'une hypothèse laissant place au doute. Ce diagnostic permettra sans délai d'envisager une autre alternative pour le couple, par exemple, par le biais possible d'une procréation médicalement assistée avec donneur anonyme.

Dans les cas où l'infertilité est de type excrétoire et

donc ouverte à une possible thérapeutique médicale ou chirurgicale, la découverte d'une anomalie chromosomique devra faire proposer au couple, lorsque une grossesse évoluera, la pratique d'un diagnostic chromosomique anténatal afin de s'assurer de l'état normal ou équilibré du caryotype du fœtus. C'est ainsi qu'à cinq reprises pour des sujets porteurs de translocation robertsonienne ou de chromosomes Y surnuméraires, nous avons pu rassurer le couple en leur certifiant que leur fœtus n'était pas porteur d'une anomalie chromosomique déséquilibrée. Par contre dans le cas d'une translocation réciproque découverte après une stérilité de 17 ans, la ségrégation méiotique a abouti à un fœtus chromosomiquement déséquilibré et le couple a demandé une interruption médicale de la grossesse.

Mais le conseil génétique chez les sujets porteurs d'une anomalie équilibrée, qu'ils puissent ou non avoir une descendance, ne doit pas se limiter à leur cas personnel. Cette anomalie peut très bien être portée par d'autres membres de la famille et leur

faire alors courir le risque d'apparition d'un enfant handicapé et malformé à la naissance. Dans deux cas de translocation réciproque, celle-ci fut retrouvée chez certaines des soeurs des proposants à la suite du conseil génétique donné à la famille. Lors de grossesses ultérieures, l'indication d'un diagnostic chromosomique anténatal a été porté pour ces deux femmes, ce qui a permis à l'un des couples d'éviter la naissance d'un fœtus chromosomiquement déséquilibré.

## CONCLUSION

Devant la concordance des résultats obtenus dans différentes études, (tout particulièrement lorsque les critères de recrutement sont comparables) et devant l'importance numérique des anomalies chromosomiques (15 fois plus fréquentes dans l'infertilité masculine que dans la population générale), nous sommes convaincus qu'une étude du caryotype sanguin chez tous les sujets infertiles ayant au moins une oligospermie inférieure à 10 millions de spermatozoïdes/ml, est d'un grand intérêt.

En effet, la découverte d'une anomalie chromosomique permettra de préciser la conduite à tenir vis-à-vis du patient et parfois de sa famille. Un conseil génétique dont l'intérêt humain et matériel est loin d'être négligeable pourra alors être donné.

### Commentaire du lecteur (J. SALVA)

Il s'agit du bilan d'une série importante de caryotypes réalisés dans une consultation d'infertilité. Il semble que ce bilan ait été pratiqué systématiquement pour toutes les oligospermies (< 20 millions de spermatozoïdes par ml). Les résultats confirment sur une large série les données de la littérature (taux global et variations en fonction de la numération spermatique).

Les auteurs plaident pour l'introduction systématique du caryotype dans le bilan d'infertilité avec les arguments suivants :

- Intérêt de la découverte de l'étiologie chez les azoospermies.
- Prévention des anomalies chromosomiques pour la descendance du sujet lui-même (ou de ses apparentés si un bilan familial a pu être fait).

Certes, les résultats n'apportent pas de donnée très nou-

velle mais il s'agit d'un travail important et la question posée : indication du caryotype dans les bilans d'infertilité masculine reste d'actualité.

Dans la discussion, il manque, me semble-t-il, quelques notions concernant les moyens nécessaires, les rendements et les limites de telles études.

### *Les moyens*

Le caryotype est un examen long et de ce fait assez coûteux (= 1200 francs). Les laboratoires de cytogénétique déjà très encombrés doivent parfois définir des priorités, ce qui devrait conduire à tenter de mieux cerner les groupes à risque.

### *Les rendements*

En cas de thérapeutique (PMA) et grossesse, le rendement de ce type de prévention (en termes de nombre de grossesses ou naissances pathologiques évitées) est bien sûr bas. Par contre, il n'y a guère de risque ni de désagrément pour les patients (contrairement au diagnostic anténatal qui sera réservé aux seuls couples à risque important).

La question posée ici me paraît s'inscrire dans la question plus générale de la prévention des risques génétiques dans le cadre des PMA (intérêt, limites, dangers...). Le caryotype ne serait que l'un des instruments de cette prévention à côté de l'entretien génétique et du dépistage de telle ou telle mutation dans les groupes à risque.

### Réponse des auteurs

Certes le caryotype sanguin est un examen long mais son prix n'est que de 680 francs. Il est, à notre avis, tout à fait justifié de le réaliser dans l'infertilité masculine avec azoospermie ou oligospermie inférieure à 10 millions de spermatozoïdes par ml puisqu'on observe dans ce groupe à risque globalement 10,4% d'anomalies chromosomiques.

Dans ces derniers cas, la rentabilité économique et humaine, par le biais du conseil génétique, est alors très favorable à cet examen, qui ne reste, bien sûr, qu'un des instruments de prévention.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BOURROUILLOU G., DASTUGUE N., COLOMBIES P. Chromosome studies in 952 infertile males with a sperm count below 10 millions/ml. Hum. Genet. (1985), 71, 366.
2. CHANDLEY A.C. The chromosomal basis of human infertility. Br. Med. Bull. (1979), 35, 181.
3. COLOMBIES P., BOURROUILLOU G., PONTONNIER F. Anomalies chromosomiques chez les hommes stériles. Etude chez 717 sujets. Presse Med. (1983), 12, 773.

4. DUTRILLAUX B. Incidence des anomalies chromosomiques chez les hommes stériles. Fert. Sex. (1985), 13, 6, 803.
5. FRACARRO B., TIEPOLO L., ZUFFARDI O. et coll. Cytogenetics aspects of human male infertility. Cytogenet. Cell. Genet. (1980), 27, 205.
6. KJESSLER B. Facteurs génétiques dans la subfertilité mâle humaine. In : Fécondité et Stérilité du mâle. Acquisitions récentes. Masson Paris (1972), 205.
7. KOULISCHER L., SCHOYSMAN R. Etude des chromosomes mitotiques et méiotiques chez les hommes infertiles. J. Genet. Hum. (1975), 23 s, 58.
8. MARTIN R.H., RADEMAKER A.W., HILDEBRAND K., LONG SIMPSON L., PETERSON D., YAMAMOTO J. Variation in the frequency and type of sperm chromosomal abnormalities among normal men. Hum. Genet. (1987), 77, 108-114.
9. PELLESTOR F., SELE B. Etude cytogénétique du sperme humain. Med. Sciences (1989), 5, 244-251.
10. RETIEF A.E., VAN ZYL J.A., MENKUELD R., et coll. Chromosome studies in 496 infertile males with a sperm count below 10 millions/ml. Hum. Genet. (1984), 66, 162.

---

## SUMMARY

### Role of karyotype in male infertility.

*In the context of the aetiological investigation of male infertility, the authors stress the place and the contribution of blood karyotype testing in the light of their personal experience based on 1,612 subjects. This examination has an important place, as about 15% of azoospermic subjects and 6 to 7% of subjects with oligospermia less than 10 million spermatozoa per ml, either alone or in combination with other abnormalities of the semen examination, present a congenital chromosomal abnormality. A remarkable constancy of the results was observed according to identical recruitment criteria. The contribution of this examination is also important: the medical and psychological value of detecting the cause of azoospermia, genetic counselling and antenatal chromosomal diagnosis for non-azoospermic subjects with an equilibrated structural abnormality, in whom treatment allows a chance of procreation, genetic counselling for the family of these subjects in order to prevent the appearance of a chromosomally abnormal infant. In conclusion, the authors argue in favour of the routine use of this test in all infertile subjects with at least isolated oligospermia less than 10 million spermatozoa per ml.*

---

## ZUSAMMENFASSUNG

### Stellenwert der genetischen Untersuchung bei männlicher Infertilität.

*Im Rahmen der ätiologischen Untersuchung der männlichen Infertilität unterstreichen die Autoren den Stellenwert der genetischen Untersuchung im Blut. Grundlage ist ihre persönliche Erfahrung an Hand von 1612 untersuchten Patienten.*

*Die Untersuchung ist wichtig, da ungefähr 15% aller Patienten mit einer Azoospermie unterhalb von 10 Millionen Spermatozyten pro ml, ob isoliert oder in Kombination mit einer sonstigen Störung der Spermioграмms, eine kongenitale chromosomale Anomalie aufweisen. Bei gleichbleibenden Auswahlkriterien zeigen sich diese Ergebnisse mit einer bemerkenswerten Konstanz.*

*Die Untersuchung ist zudem wichtig, da die Feststellung der Ätiologie bei azoospermen Patienten medizinisch und psychologisch von Bedeutung ist. Weiterhin ergibt sich bei der genetischen Beratung und antenatalen Diagnostik nicht azoospermer Patienten, die Träger eines ausgeglichenen strukturellen Umbaus sind, eine therapeutische Konsequenz hinsichtlich der Zeugungsfähigkeit. Für letztgenannte Patienten einer Geburt mit einem chromosomal anormalen Kind wichtig.*

*Zusammenfassend stimmen die Autoren für eine systematische Durchführung dieser Untersuchung bei allen infertilen Patienten, die zumindest eine isolierte Oligozoospermie mit weniger als 10 Millionen Spermatozyten pro ml aufweisen.*

---

## RESUMEN

### Sitio y interes del cariotipo en la infertilidad masculina.

*En la investigación etiologica de una infertilidad masculina, los autores insisten sobre el sitio y el interes del cariotipo sanguino con una experiencia de 1612 pacientes. Cerca de 15% de pacientes azoospermaticos y 6 a 7% de los infertiles con oligoespermia inferior a 10 M de espermatozoidos/ml, aislada o asociada a otras anomalias del espermograma, presentan una anomalia cromosomica congenital. Una notable constancia de los resultados es notada en funcion de criterios de reclutamiento identico.*

*Este examen tiene un interes medico y psicologico para la descubierta de la etiologia en las azoospermias, un interes para el consejo genetico y el diagnostico cromosomico antenatal para el paciente mismo, no azoosper-*

*matico llevando un recorrido estructural equilibrado donde la terapeutica puede lograr una procreacion, y tambien un consejo genetico para la familia de estos pacientes para evitar un nino cromosomicamente anormal.*

*En conclusion, los autores consejan la practica sistem - atica de este examen para todos los sujetos infertiles con, al menos, una oligospermia aislada inferior a 10 M/ml de espermatozoidos.*

---

## RIASSUNTO

### **Posto e apporto del cariotipo nella sterilita maschile.**

*Nell'ambito del bilancio eziologico della sterilita maschile, gli autori insistono sul posto e sull'apporto del cariotipo sanguino a traverso la loro esperienza per - sonale basata sullo studio di 1612 soggetti.*

*Il posto di quest'esame è importante dato che circa 15% dei soggetti che hanno un'azoospermia e 6 a 7% di col - oro che hanno un'oligospermia inferiore a 10 milioni di spermatozoidi al ml, isolata o associata ad altre anoma - lie del spermogramma, presentano un'anomalia cromo - somica congenitale. Una notevole costanza dei risultati è osservata in funzione di criteri identici di reclutamento.*

*L'apporto di quest'esame è anche molto importante :*

*- Interesse medicale e psicologico della scoperta del - l'eziologia nelle azoospermie.*

*- Consiglio genetico e diagnosi cromosomica antenatale per il soggetto stesso, non azoospermico e portatore di un rimaneggiamento strutturale equilibrato, a chi la ter - apeutica puo dare la speranza di procreare.*

*- Consiglio genetico per la famiglia di questo soggetto, allo scopo di evitare l'arrivo di un bambino cromosomi - camente anormale.*

*Per concludere gli autori difendono la pratica sistemati - ca di quest'esame sui soggetti sterili che hanno almeno un'oligospermia isolata inferiore a 10 milioni di sper - matozoidi al ml.*