

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

**FACULTE DE MEDECINE
ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST**

Investigations génétiques de l'infertilité masculine

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

présentée et soutenue publiquement

le 28 février 2014

Par

Frédéric MOREL

Né le 28/01/1971 à Besançon (25)

Membres du jury :

Pr BUJAN Louis, PU-PH, Université de Toulouse 3	Examineur
Pr DE BRAEKELEER Marc, PU-PH, Université de Bretagne Occidentale	Directeur
Pr FEREC Claude, PU-PH, Université de Bretagne Occidentale	Rapporteur
Pr TACHDJIAN Gérard, PU-PH, Université de Paris Sud 11	Rapporteur
Pr VAGO Philippe, PU-PH, Université de Clermont-Ferrand 1	Rapporteur

Résumé

Dans nos pays industrialisés, 15 à 20% des couples ont des difficultés à concevoir. Un tiers des infertilités est d'origine masculine, un tiers d'origine féminine et un tiers a une étiologie mixte. Des causes génétiques, cytogénétiques et/ou une fragmentation de l'ADN spermatique peuvent être à l'origine de l'infertilité masculine.

Nos travaux de recherche portent sur l'étude de la ségrégation méiotique et/ou de la fragmentation de l'ADN dans les spermatozoïdes chez des hommes infertiles 46,XY ou porteurs d'une anomalie chromosomique constitutionnelle (de nombre ou de structure).

Chez les hommes 46,XY infertiles présentant divers troubles de la spermatogenèse, il existe une grande variabilité des taux de fragmentation et de gamètes chromosomiquement déséquilibrés. Toutefois, à l'exception des patients porteurs de mutations de *AURKC* (*Aurora Kinase C*) dont les spermatozoïdes sont macrocéphales et multiflagellés, nos résultats indiquent qu'il n'y a pas de contre-indication à une tentative d'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI).

Chez les hommes porteurs d'une anomalie chromosomique de nombre, nous pensons que quelques cellules XXY chez les patients Klinefelter ou XYY chez les hommes 47,XYY, seraient capables d'achever la méiose pour produire des spermatozoïdes avec un équipement gonosomique anormal. Le risque d'aneuploïdie gonosomique pourrait donc être supérieur dans la descendance de ces hommes (surtout ceux dont le caryotype est homogène) à celui observé dans la population générale.

Chez les hommes porteurs d'une anomalie chromosomique de structure (translocation réciproque équilibrée, translocation robertsonienne, inversion péricentrique), nos résultats montrent que, selon les patients, les spermatozoïdes comportant une combinaison déséquilibrée du remaniement parental représentent 0% à plus de 60% de la production gamétique. Nous démontrons que la ségrégation méiotique n'est pas aléatoire et que le taux de fragmentation de l'ADN spermatique est significativement augmenté chez ces patients. De plus, notre étude montre pour chaque patient que les gamètes chromosomiquement déséquilibrés ont un taux d'ADN fragmenté significativement plus élevé que les gamètes chromosomiquement normaux ou équilibrés nous faisant émettre l'hypothèse d'une apoptose abortive dans ces spermatozoïdes.

L'analyse de l'équipement chromosomique et/ou de la fragmentation de l'ADN dans les spermatozoïdes d'hommes infertiles permet de mieux expliquer et comprendre les causes d'échecs d'assistance médicale à la procréation chez ces couples infertiles. Ces travaux apportent d'une part une information susceptible d'aider à la compréhension des mécanismes impliqués dans la spermatogenèse et d'autre part une évaluation personnalisée des risques pour la descendance des patients permettant ainsi un conseil génétique plus adapté et une meilleure prise en charge de ces couples. Par ailleurs, la mise au point de nouvelles techniques (étude du transcriptome) et de nouvelles méthodes de sélection des spermatozoïdes en vue d'ICSI devraient permettre d'identifier de nouvelles causes génétiques dans l'infertilité masculine et apporter de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques.

Mots clés

Spermatozoïdes - Infertilité masculine - Génétique - Ségrégation méiotique - Fragmentation - ICSI - Transcriptome