

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Margaux JOUSSET

Présentée et soutenue publiquement le 13 Octobre 2017

Les mutations génétiques-chromosomiques responsables d'infertilité.

Président : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences Praticien
Biologiste Spécialiste Centre Anticancéreux

Membres du jury : Mme Delphine CARBONNELLE, Maître de conférences en Physiologie
Mme Camille HORCHOLLE, Docteur en pharmacie

REMERCIEMENTS

A mon président de jury, Madame Christine BOBIN-DUBIGEON

Pour m'avoir fait l'honneur de présider la soutenance de cette thèse ainsi que pour ses qualités d'enseignante.

A ma directrice de thèse, Madame Delphine CARBONNELLE

Je vous remercie pour vos conseils, votre rigueur, votre disponibilité et votre implication dans la réalisation de cette thèse.

A Madame Camille HORCHOLLE

Merci pour ces six années d'études, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et merci pour cette amitié.

A Monsieur Arnaud REIGNIER

Merci de m'avoir accueillie au laboratoire de PMA et d'avoir pris le temps de répondre à mes questions.

A mes amis, Yolaine, Barbara, Manon, Mélodie, Valentin, Emilie, Sidonie, à la « Team Scierie Thèse »...

A ma famille

Merci à mes parents et ma sœur Chloé pour leur soutien durant ces années d'études, merci d'avoir toujours cru en moi. Merci à ma marraine et Jacques, mon oncle et ma tante ainsi que ma cousine Juliette pour votre présence. Un remerciement particulier à Pierre pour sa présence, son aide, sa gentillesse, et son optimisme à toute épreuve. Merci de m'avoir encouragée tout au long de cette année.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	5
Première partie Rappels sur les chromosomes et anomalies	6
1. Le chromosome	6
a) Structure et organisation.....	6
b) Nomenclature.....	10
c) Divisions cellulaires (mitose et méiose)	11
d) Rôle du chromosome	15
2. Le caryotype.....	16
a) Définition.....	16
b) Indications.....	17
c) Réalisation.....	18
d) Législation.....	20
3. Les anomalies.....	22
a) Anomalies de nombre	24
b) Anomalies de structure	29
(1) La délétion.....	29
(2) L'inversion	30
(3) La duplication.....	32
(4) L'isochromosome.....	33
(5) Le chromosome en anneau.....	34
(6) Les translocations (réciproques et Robertsoniennes)	34
(7) L'insertion	37
(8) Les petits chromosomes surnuméraires (marqueurs).....	39
(9) Les fragments Minus, HSR.....	39
(10) Les remaniements complexes.....	39
Deuxième partie Principales anomalies génétiques-chromosomiques	
responsables d'infertilité	42
1. Bilan d'infertilité	42
a) Définitions.....	42
b) Facteurs influençant la fertilité	42
c) Bilan d'infertilité.....	45
2. Anomalies chromosomiques et infertilité chez la femme	47
a) Aneuploïdies du chromosome X.....	47
(1) Description.....	48
(2) Symptômes	49
(3) Traitements	50
(4) Epidémiologie.....	51
b) Anomalies de structure du chromosome X	54
c) Anomalies du chromosome Y	55
d) Mutations génétiques.....	57
(1) Description.....	57
(2) Symptômes	58
(3) Epidémiologie.....	59
e) Identification de nouveaux gènes	61
3. Anomalies chromosomiques et infertilité chez l'homme	63
a) Le spermogramme et ses interprétations.....	63
(1) Définitions.....	63
b) Anomalies chromosomiques	65
(1) Description.....	65
(2) Symptômes	65
(3) Traitements	65
c) Mutations génétiques et infertilité chez l'homme	69

(1) Description.....	69
(2) Symptômes	69
(3) Transmission	70
(4) Traitements	70
d) Identification de nouveaux gènes.....	72
Troisième partie Cas concrets ayant bénéficié d'une assistance médicale à procréation (AMP)	75
1. Rappels sur les techniques d'assistance médicale à procréation	75
a) Le cycle menstruel : rappel.....	75
b) La stimulation simple de l'ovulation	79
c) L'insémination artificielle.....	79
d) La fécondation in vitro et transfert d'embryon (FIVETE).....	81
e) La fécondation in vitro avec ICSI (injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde).....	85
f) Grandes classes de médicaments utilisés en PMA.....	86
(1) Médicaments stimulant la folliculogénèse	86
(2) Médicaments bloquant l'ovulation.....	86
(3) Médicaments déclenchant l'ovulation	87
(4) Préparation de l'endomètre	87
g) Rôle du pharmacien d'officine.....	88
2. Exemple d'un patient atteint du syndrome de Klinefelter.....	89
a) Son histoire	89
b) Diagnostic.....	90
c) Prise en charge du patient.....	90
d) Désir de paternité et alternatives	91
e) Insémination artificielle à partir du sperme de donneur (IAD)	92
(1) Stimulation ovarienne	92
(2) Insémination intra-utérine	93
(3) Test de grossesse	93
3. Exemple d'une patiente atteinte d'une translocation Robertsonienne.....	93
a) La patiente	93
b) Prise en charge.....	95
(1) La stimulation ovarienne.....	96
(2) La ponction ovocytaire.....	97
(3) Le transfert d'embryons congelés	97
(4) Le test de grossesse.....	98
4. Exemple d'une patiente atteinte du syndrome de l'X fragile.....	99
a) La patiente	99
b) Diagnostic.....	100
c) Prise en charge	100
(1) Premier cycle de DPI	100
(2) Deuxième cycle de DPI.....	102
(3) Troisième cycle de DPI	102
CONCLUSION.....	104
LISTE DES FIGURES	105
BIBLIOGRAPHIE	108

INTRODUCTION

L'infertilité dans le couple est un problème connu et qui malheureusement est en progression constante. Ce qui était auparavant un souci majeur dont on parlait peu est devenu aujourd'hui le quotidien de près de 16% de couples qui n'hésitent plus à consulter pour trouver des solutions.

Suite à un traitement ou spontanément, le taux de réussite avoisine près de 2 cas sur 3. Il est important de noter aussi que dans près de 30% des cas recensés, l'origine de l'infécondité est mixte.

Beaucoup de facteurs peuvent être responsables des problèmes de fertilité et les anomalies génétiques et chromosomiques sur lesquelles porte la thèse en sont fréquemment la cause.

Dans une première partie, il est fait un rappel sur les chromosomes et les différentes anomalies. La deuxième partie est consacrée aux principales anomalies génétiques-chromosomiques responsables d'infertilité. Et nous étudierons dans la troisième partie des cas concrets ayant bénéficié d'une assistance médicale à la procréation (AMP). Les différentes techniques ont beaucoup progressé et nécessitent la plupart du temps des conseils que les pharmaciens doivent prodiguer dans leurs officines.

1. Le chromosome**a) Structure et organisation**

Le chromosome est une structure microscopique constituée d'ADN (acide désoxyribonucléique) et de protéines. Le noyau des cellules de notre organisme comprend 23 paires de chromosomes, les paires étant numérotées de 1 à 22, la 23^{ème} paire étant particulière. (Figure 1) (1)

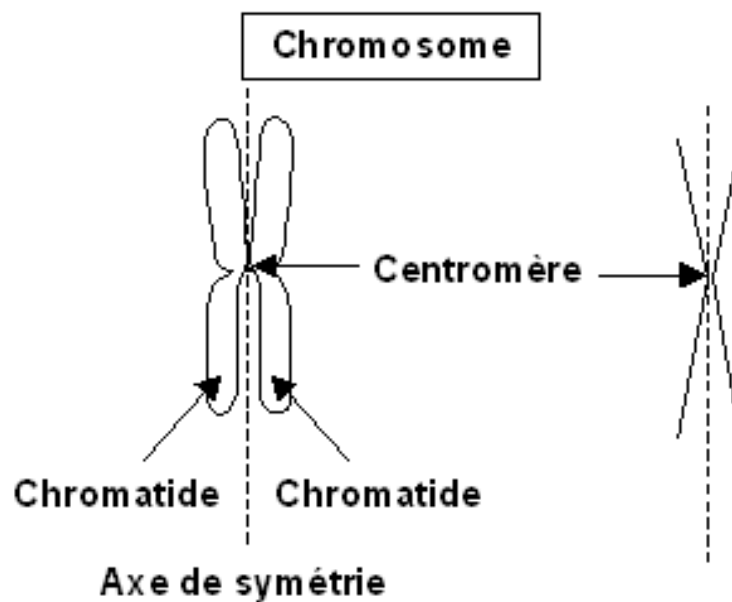


Figure 1 Le chromosome (2)

Les chromosomes numérotés de 1 à 22 sont appelés autosomes, la 23^{ème} paire correspond aux gonosomes. Les gonosomes sont les chromosomes sexuels, c'est-à-dire

que ce sont eux qui déterminent le sexe de la personne. Il y a donc 22 paires d'autosomes dans les cellules humaines (soit 44 autosomes) et une paire de gonosomes. Les paires de gonosomes diffèrent chez les hommes et les femmes. On retrouve la combinaison XX chez les femmes et XY chez les hommes.

Les chromosomes sont composés de deux brins reliés entre eux au niveau du centromère. Ces brins sont des chromatides. Un chromatide étant une molécule d'ADN enroulée sur elle-même. Lorsqu'un chromosome possède deux chromatides, ceux-ci sont identiques.

La constriction centrométrique sépare le chromosome en deux régions principales, un bras court, situé au dessus du centromère et un bras long, situé en dessous du centromère. Les extrémités des chromosomes ont une structure particulière et sont appelées télomères. On retrouve donc un télomère pour le bras court et un télomère pour le bras long. Le bras court est nommé « p » et le bras long « q ». (Figure 2)

En fonction de la taille des bras courts et des bras longs des chromosomes, on peut classer ces chromosomes en trois groupes selon leur morphologie.

On retrouve les chromosomes dits :

- métacentriques, dont les bras courts et longs sont de taille semblable. L'index centromérique (rapport de la taille du bras court sur la taille du bras court + la taille du bras long) est autour de 0,5. Exemples : chromosomes 1, 2, 3, 16, 19, 20, X.
- submétacentriques, dont les bras courts sont franchement plus courts que les bras long. L'index centromérique est très inférieur à 0,5. Exemples : chromosomes 4, 5, 6 à 12, 17, 18, Y.
- acrocentriques, dont le bras court est peu ou pas visible. L'index centromérique est proche de 0. La particularité essentielle de ce groupe de chromosomes est qu'ils hébergent les mêmes gènes sur leur bras courts, qui ont tous une structure identique. Il s'agit des gènes responsables de la synthèse des ARN ribosomiques, présents à plusieurs centaines d'exemplaires dans la cellule. Exemple : chromosomes 13, 14, 15, 21, 22. (3)

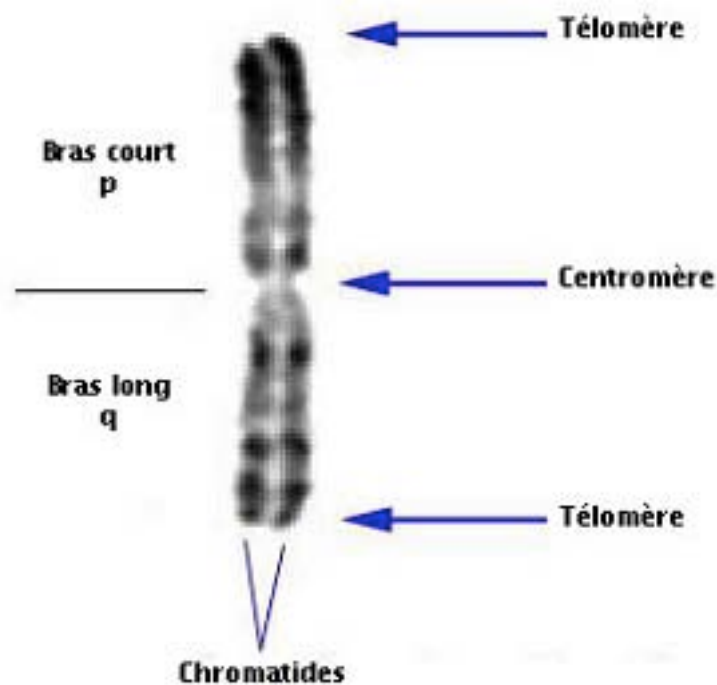


Figure 2 Bras courts et bras longs d'un chromosome (3)

La chromatine est la substance qui permet de créer les chromosomes. Plus précisément, elle comprend des molécules d'ADN, d'ARN et de protéines. Cette chromatine est présente dans le noyau de chaque cellule de notre organisme. On distingue deux types de chromatine, euchromatine qui correspond à l'ADN actif et décondensé et l'hétérochromatine qui elle correspond à l'ADN condensé et inactif. (Figure 3)

Une molécule d'ADN est une double hélice composée de deux brins enroulés l'un autour de l'autre ; on dit que l'ADN est bicaténaire (contrairement à l'ARN qui lui est monocaténaire).

Chacun de ces brins est constitué d'un enchaînement de bases dites puriques (guanine, G ; adénine, A) et pyrimidiques (cytosine, C ; thymine, T).

Les bases sont reliées entre elles à l'intérieur d'un brin d'ADN par des sucres - des oses -, appelés désoxyriboses, et par des acides phosphoriques. Une base plus un sucre et un phosphate constituent un nucléotide. L'enchaînement des nucléotides forme un brin d'ADN.

Cet enchaînement se fait dans un sens déterminé, opposé à celui de l'autre brin de l'hélice d'ADN: c'est l'antiparallélisme.

L'appariement des deux brins qui composent l'hélice d'ADN est réalisé par les bases : l'adénine peut, en effet, se lier par des liaisons hydrogènes à la thymine (A-T), et la guanine fait de même avec la cytosine (G-C).

En aucun cas, thymine et guanine, ou cytosine et adénine, ne peuvent s'apparier.

Chez les organismes eucaryotes (présence d'un noyau dans les cellules), l'ADN forme des sortes de pelotes appelées nucléosomes. Celui-ci est associé à des protéines qui sont des histones et le tout est compacté en chromosome. (Figure 3) (4)

Pendant la métaphase, les chromosomes apparaissent constitués de deux bras séparés par une zone étranglée appelée centromère. Le centromère est la région sur laquelle s'attachent les microtubules du fuseau de division (au niveau d'une zone particulière appelée kinétochore).

Au niveau du télomère et du centromère, on retrouve des séquences d'ADN répétées.

Le génome est l'ensemble des gènes portés par les chromosomes d'une espèce.

Un gène est une partie d'un chromosome formant une unité d'information génétique. Un gène détermine la mise en place et la transmission d'un caractère observable. Exemples : le gène qui détermine le groupe rhésus est sur le chromosome 1, le gène qui détermine le groupe sanguin (ABO) est sur le chromosome 9.

Une carte génique donne la localisation sur les chromosomes des différents gènes connus d'une espèce.

Le terme allèle, désigne chacune des différentes formes ou versions possibles d'un même gène, relatives au même caractère.

Nous avons des paires de chromosomes : donc deux allèles.

Si les deux allèles sont identiques, leur expression aboutit à l'état du caractère associé. S'ils sont différents et s'expriment tous les deux, on dit qu'ils sont codominants. S'ils sont différents et un seul s'exprime, l'allèle qui s'exprime est appelé allèle dominant, l'allèle masqué est appelé allèle récessif.

Pour résumer, un gène = un caractère (exemple : couleur des cheveux) et un allèle = un état de caractère (blond, brun, roux). (5)

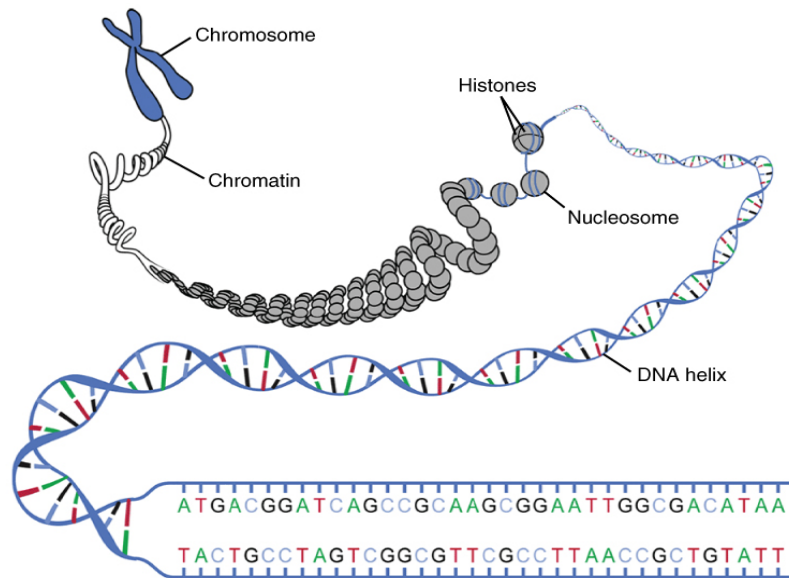


Figure 3 Schéma détaillé du chromosome (6)

b) Nomenclature

Chaque bras du chromosome est arbitrairement divisé en régions, notées de 1 jusqu'à 4 (pour certains chromosomes) en partant du centromère. Chaque région est divisée en bandes. Chaque bande peut, si nécessaire, être divisée en sous-bandes.

Ainsi, un emplacement sera défini par le numéro du chromosome où se trouve cet emplacement, suivi de la lettre indiquant le bras impliqué, suivie des numéros de région, de bande, voire de sous-bande.

Ex: l'emplacement noté d'un astérisque sur le schéma ci-contre sera localisé par la nomenclature en 21q22.3 (Figure 4) (7)

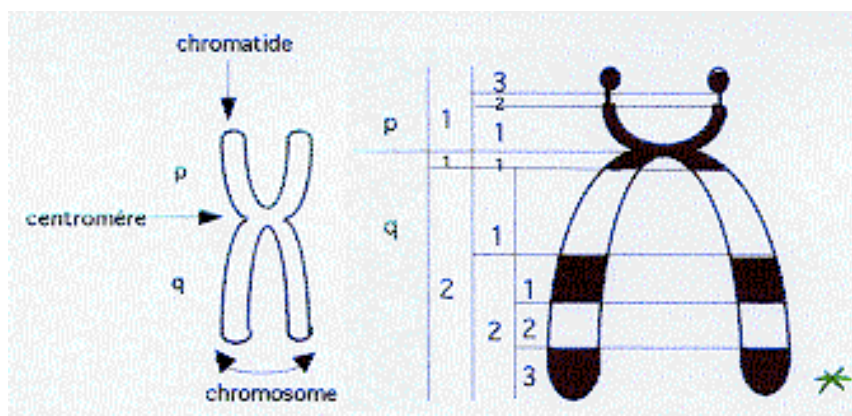


Figure 4 Nomenclature d'un emplacement sur un chromosome (7)

c) Divisions cellulaires (mitose et méiose)

La mitose et la méiose sont des processus de divisions cellulaires durant lesquels les chromosomes subissent des modifications importantes.

La mitose correspond à l'étape de division cellulaire chez les cellules non sexuelles des organismes eucaryotes (qui possèdent un noyau). La mitose comprend plusieurs étapes aussi importantes les unes que les autres. (Figure 5)

Dans un premier temps, la mitose débute après la duplication de l'ADN et aboutit à la formation de deux cellules filles. La duplication de l'ADN se produit durant l'interphase.

Lors de la prophase, le matériel génétique se condense et se regroupe, ce qui permet la formation de chromosomes à deux chromatides génétiquement identiques. En fin de prophase, la membrane nucléaire disparaît.

L'étape suivante est la métaphase. Lors de cette phase, les centromères des chromosomes se lient aux microtubules par le biais des kinétochores. Les chromosomes dupliqués s'alignent sur la plaque équatoriale.

Durant l'anaphase, il y a une séparation des deux chromatides de chaque chromosome qui migrent vers les pôles cellulaires.

La dernière étape étant la constitution des deux cellules filles, appelée télophase. L'enveloppe nucléaire va commencer à se reformer progressivement. La membrane plasmique va commencer à former un pont entre les deux futures cellules filles sous l'action de la myosine et de l'actine. Peu à peu, le pont va se rompre et on va pouvoir voir apparaître les deux cellules filles. Ces cellules vont poursuivre leur cycle et éventuellement, après la duplication de leur ADN, entrer à leur tour dans une phase mitotique. (8)

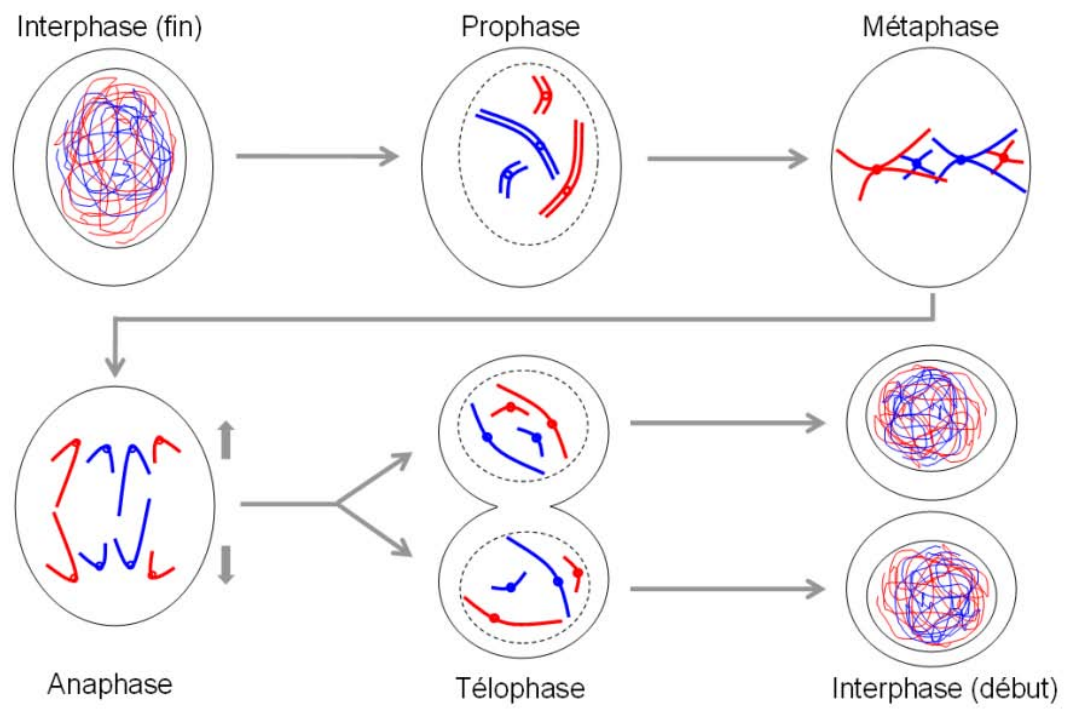


Figure 5 La mitose (9)

La méiose diffère de la mitose. En effet, la méiose permet d'obtenir 4 cellules filles haploïdes (qui possèdent un jeu de chromosomes) à partir d'une cellule mère diploïde (deux jeux de chromosomes). Elle permet la formation de cellules sexuelles chez les organismes eucaryotes.

Chez l'être humain, les cellules qui vont participer à la méiose sont les spermatocytes et les ovocytes.

Lors de la première division méiotique, appelée division réductionnelle, une cellule diploïde va subir des modifications pour devenir haploïde. Ainsi, après duplication de l'ADN et condensation en chromatides, les chromosomes homologues vont s'enjamber en certains points et échanger du matériel génétique. Ils se retrouvent ensuite séquestrés sur un plan équatorial.

Les chromosomes homologues vont être séparés et chacun va migrer vers un des deux pôles de la cellule. On obtient alors un premier brassage génétique : le brassage inter-chromosomique. A la fin de la première division méiotique, nous obtenons donc 2 cellules filles.

La deuxième division méiotique correspond à la division équationnelle. Les chromatides sont séparées et chacune d'elles se retrouve dans une nouvelle cellule, appelée gamète. A la fin de cette division, nous obtenons 4 cellules filles.

Ces nouvelles cellules haploïdes vont donc pouvoir interagir avec d'autres pour former des cellules diploïdes après fécondation. (Figures 6 et 7) (10)

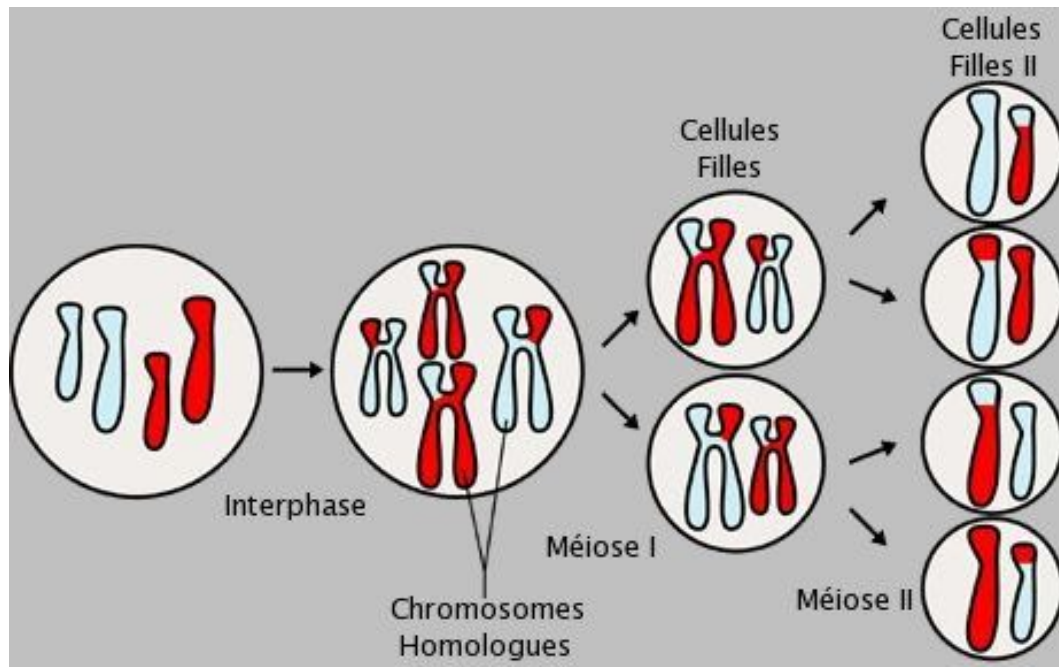


Figure 6 La méiose (10)

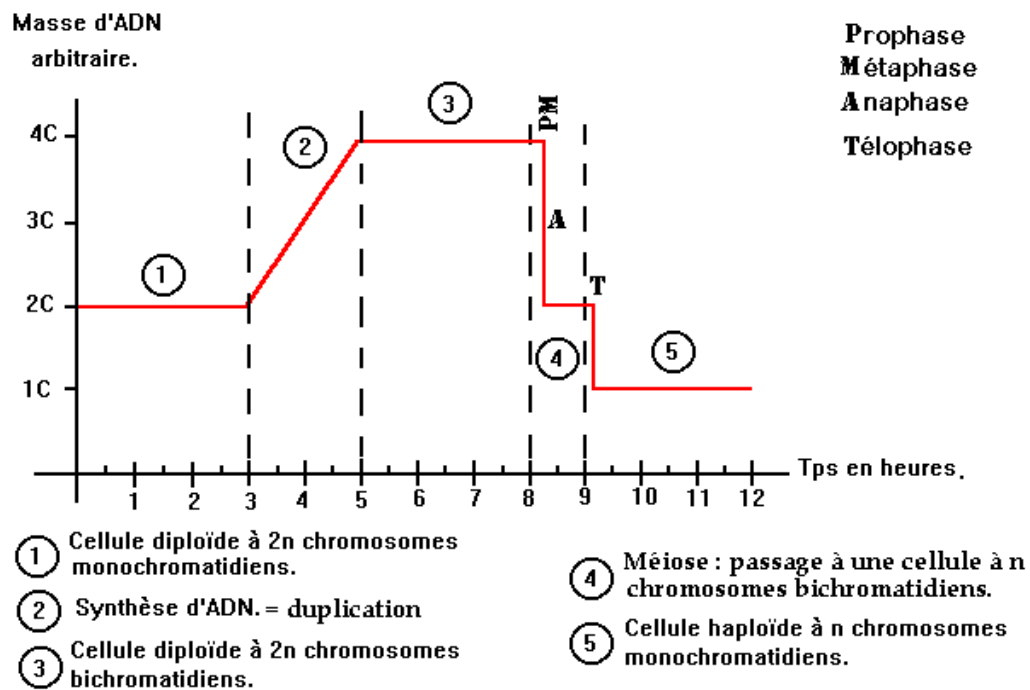


Figure 7 La méiose 2 (11)

d) Rôle du chromosome

Comme évoqué précédemment, le chromosome est une structure cellulaire constituée d'ADN et de protéines.

Les chromosomes constituent le matériel héréditaire des cellules. Supports de l'information génétique, ils portent les gènes qui sont transmis de génération en génération.

Chaque gène occupe un emplacement précis sur un chromosome donné : c'est son locus. Un même gène sera toujours situé sur un même locus pour tous les individus d'une espèce donnée.

Un seul chromosome porterait en moyenne 3 000 gènes. (12)

En ce qui concerne les gènes impliqués dans la fertilité, de nombreux gènes situés sur les gonosomes ont été caractérisés. Au niveau des autosomes, plusieurs gènes peuvent également subir des mutations et provoquer des problèmes de fertilité. Nous détaillerons plus précisément le rôle de ces gènes ainsi que les protéines pour lesquelles ils codent dans la deuxième partie.

2. Le caryotype

a) Définition

Le caryotype correspond à la représentation des chromosomes du noyau d'une cellule vue sous microscopie ou microphotographie, après ordonnancement par paires selon la taille.

Une telle procédure permet de mettre en évidence des anomalies chromosomiques, comme des trisomies, ou définir certaines caractéristiques de l'individu, comme le sexe génétique à partir des chromosomes sexuels.

Il peut aussi être réalisé sur des cellules anormales pour détecter des dysfonctionnements cellulaires spécifiques comme dans les cancers ou les leucémies (on réalisera alors un caryotype onco-hématologique).

Un caryotype normal contient 46 chromosomes qui sont classés en 23 paires, 22 paires de chromosomes identiques 2 à 2 et 1 paire de chromosomes sexuels XX ou XY. La formule s'écrit alors 46,XX ou 46,XY.

Le caryotype d'un individu sera le même tout au long de sa vie, celui-ci ne peut pas varier par quelconque facteur, on parle de caryotype constitutionnel. (13)

b) Indications

Le caryotype peut être prescrit chez une femme enceinte, afin de rechercher une éventuelle anomalie génétique ou chromosomique chez le fœtus. Dans ce cas, le prélèvement de cellules fœtales se fait soit dans le liquide amniotique, soit via une ponction dans le placenta.

En pré-implantatoire, le caryotype est indiqué lorsqu'il existe un remaniement chromosomique de structure chez l'un des deux parents ou lorsque le sexe doit être diagnostiqué.

Le caryotype est réalisé en prénatal lorsque le couple a des antécédents d'un enfant ayant présenté une anomalie chromosomique, également lorsqu'il existe un remaniement chromosomique de structure chez l'un des parents, ou alors quand il y a des signes d'appels à l'échographie ou bien des signes d'appels biologiques.

Le caryotype est également réalisé s'il y a eu un décès en période périnatale.

Il peut notamment être réalisé lorsque le bébé est mort né, si l'on retrouve un tableau clinique évocateur d'un syndrome connu (trisomie 21 par exemple), si l'on retrouve une dysmorphie, une malformation, une ambiguïté sexuelle ou un déficit neurologique.

Chez l'enfant, le caryotype sera proposé si l'on constate un retard psychomoteur ou de croissance, une dysmorphie ou malformations.

A l'âge adulte, le caryotype permettra de révéler une anomalie chromosomique familiale, ou une anomalie responsable de pertes fœtales récurrentes par exemple. Il permettra également de trouver l'origine d'une anomalie chromosomique chez l'enfant. Lorsque qu'un couple a des difficultés à avoir un enfant, le caryotype fera partie de leur bilan d'infertilité, notamment lors de fausses couches spontanées à répétition, d'azoospermie ou oligospermie, d'aménorrhée primaire ou secondaire.

Le caryotype est également réalisé lors de dons d'ovocytes ou de sperme. (14)

c) *Réalisation*

La réalisation d'un caryotype nécessite le prélèvement de cellules par un laboratoire, puis leur mise en culture et, enfin, la photographie des chromosomes qui les composent à l'aide d'un photo-microscope.

Lors d'une grossesse, le caryotype est réalisé à partir de cellules fœtales obtenues par amniocentèse ou par biopsie des villosités choriales. Il est généralement réalisé au début du deuxième trimestre de grossesse.

Chez un adulte ou chez un enfant, le caryotype peut être réalisé à partir de cellules recueillies par une simple prise de sang. Il peut également être réalisé sur des cellules de la peau appelées fibroblastes.

Le sang total est incubé 48 à 72 heures dans un milieu de culture contenant une lectine à fort pouvoir mitogène (phytohémagglutinine ou PHA) permettant une stimulation de la croissance des lymphocytes T.

L'établissement d'un caryotype à partir de liquide amniotique nécessite, en moyenne, un temps de culture de 6 à 10 jours.

Après la phase de multiplication des cellules, celles-ci sont bloquées au stade de métaphase afin de pouvoir observer les chromosomes. Pour se faire, on ajoute de la colchicine, produit dérivé du colchique. Cette substance empêche la polymérisation de la tubuline et donc la formation du fuseau mitotique. La mitose est bloquée au stade de métaphase.

On procède ensuite au choc hypotonique. Cette étape, indispensable pour avoir un étalement correct, entraîne le gonflement des cellules par différence de pression osmotique. Les membranes cytoplasmique et nucléaire sont fragilisées. Les constituants cellulaires sont ensuite fixés grâce à un fixateur, par exemple un mélange acide acétique méthanol. Les cellules sont alors prêtes à être étalées. On laisse tomber quelques gouttes de cette préparation sur une lame de verre. Le fait de faire tomber la suspension cellulaire fait éclater les membranes fragilisées, libérant ainsi les chromosomes qui restent toutefois groupés. Les lames sont ensuite observées en microscopie optique.

Une simple coloration au Giemsa permet de compter et de classer les chromosomes en fonction de leur taille et de leur indice centromérique. (Figures 8 et 9)

Les techniques de marquage en bandes aident à identifier chaque paire chromosomique par le motif des bandes claires et sombres. Les bandes sont répertoriées dans une nomenclature internationale. Comme vu précédemment (p10), chaque bras chromosomique est divisé, selon sa taille, en une à quatre régions; chaque région en bandes numérotées du centromère au télomère. Par exemple, la dénomination 6p12 désigne la deuxième bande de la région 1 des bras courts du chromosome 6. (14)

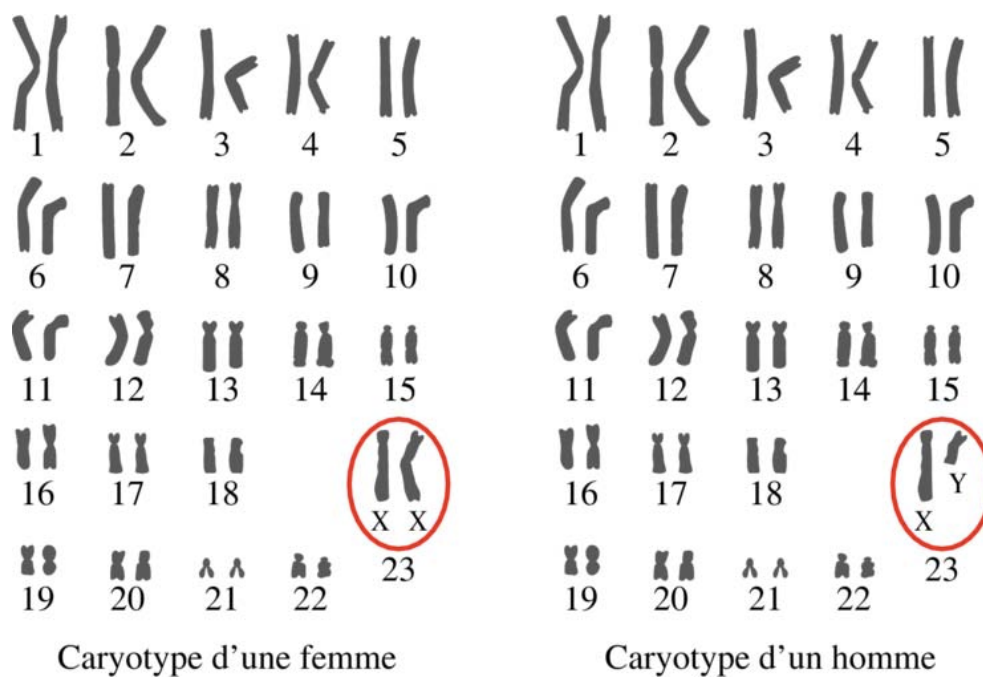


Figure 8 Exemples de caryotypes d'une femme et d'un homme (15)

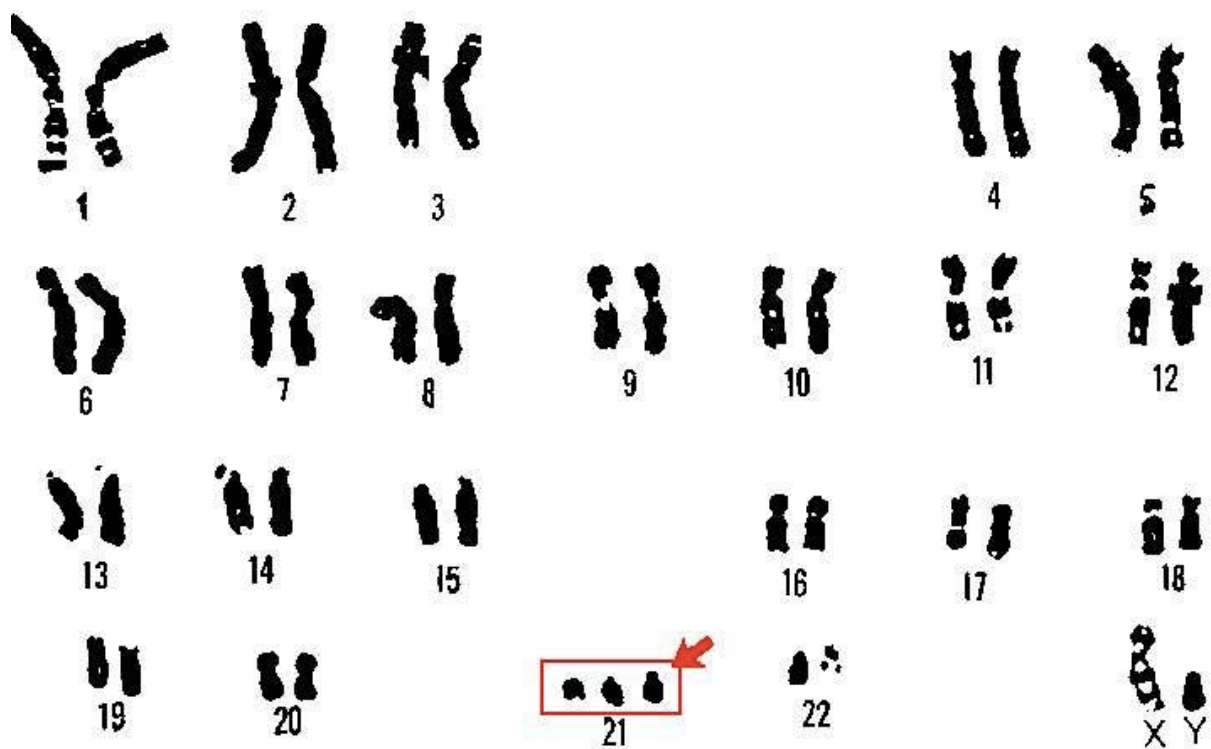


Figure 9 Caryotype représentant une trisomie 21 (16)

d) Législation

La loi n° 94-653 relative au respect du corps humain et la loi n° 94-654 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal fixent un ensemble de dispositions destinées à encadrer la pratique de la génétique tant en prénatal qu'en postnatal.

La réalisation d'un caryotype est un examen qui ne peut être pratiqué que sur prescription médicale. Un tel examen ne peut être réalisé qu'après le recueil du consentement éclairé du patient et de l'attestation du médecin prescripteur.

En fonction de la situation, le prescripteur d'un examen de génétique peut être :

- Un médecin généticien ;
- Un conseiller en génétique exerçant sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique ;
- Un médecin non généticien connaissant la situation clinique (maladie, prise en charge thérapeutique) et les conséquences familiales et capable d'en interpréter le résultat. Ce médecin doit travailler en relation avec une équipe de génétique clinique. (17)

Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, modifiée par la loi du 7 juillet 2011 (Conformément à la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne) :

Le médecin prescripteur doit conserver :

- le consentement écrit
- les doubles de la prescription et de l'attestation
- les comptes-rendus d'analyses de biologie médicale commentés et signés (Art. R1131-5).

Le laboratoire autorisé réalisant les examens doit :

- disposer de la prescription et de l'attestation du prescripteur (Décret n°2008-321 du 4 avril 2008)
- adresser, au médecin prescripteur, seul habilité à communiquer les résultats à la personne concernée (article L1131-1-3), le compte-rendu d'analyse de biologie médicale commenté et signé par un praticien responsable agréé
- adresser, le cas échéant, au laboratoire qui a transmis l'échantillon et participé à l'analyse (article L. 6311-19), le compte-rendu d'analyse de biologie médicale commenté et signé par un praticien responsable agréé
- Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique
- Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales
- Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale

- Décret n° 2007-1429 du 3 octobre 2007 relatif à la profession de conseiller en génétique et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires). (18)

Le patient a le droit de vouloir rester dans l'ignorance concernant le diagnostic, pour cela il doit le préciser au préalable par écrit.

Dans la majorité des cas, le délai est de deux à trois semaines pour connaître les résultats.

Le remboursement d'un tel examen diffère selon les cas.

3. Les anomalies

On retrouve différentes formes d'anomalies chromosomiques. On parle d'anomalies chromosomiques lorsqu'il existe un remaniement du nombre ou de la structure d'un ou de plusieurs chromosomes.

Ces remaniements sont soit constitutionnels (dès la naissance) ou alors acquis (lors des processus tumoraux).

Généralement, ces anomalies apparaissent au moment de la méiose ou de la mitose. (19)

Parfois, on peut déceler sur le caryotype un chromosome supplémentaire, on appelle cela une trisomie. A l'inverse, il existe la monosomie qui se manifeste par un chromosome manquant. Dans les deux cas, il s'agit d'une anomalie de nombre.

Il existe aussi des cas où l'on retrouve une partie de chromosome en plus ou qui manque. On parle de duplication quand il y a une partie de chromosome en plus ou délétion quand il en manque une (même infime). Il s'agit d'une anomalie de structure d'un ou plusieurs chromosomes. (20)

Ces anomalies peuvent être homogènes (présentes dans toutes les cellules) ou dites en mosaïque lorsqu'il existe plusieurs populations cellulaires. Afin de détecter s'il s'agit d'une anomalie chromosomique dite homogène ou en mosaïque, il faut examiner plusieurs cellules d'un même tissu. Si toutes les cellules du tissu examiné portent l'anomalie en question, celle-ci sera donc décrite comme étant homogène. En revanche, si certaines cellules du tissu examiné portent l'anomalie et d'autres non, on parlera alors d'anomalie chromosomique en mosaïque. (7)

On parle d'anomalie équilibrée lorsqu'il n'existe pas de perte ni de gain de matériel génétique. En revanche, l'anomalie est déséquilibrée lorsqu'il y a perte ou gain de matériel génétique par rapport au caryotype dit classique.

Pour localiser facilement ces anomalies, les chromosomes concernés sont identifiés par un chiffre et la lettre « p » ou « q » selon si l'anomalie concerne le bras court ou le bras long du chromosome.

Il existe une très forte sélection de la conception à la naissance. En dehors de la monosomie X, cette sélection porte essentiellement sur les anomalies des autosomes. Dans les avortements du 1er trimestre, qui représentent 15% des grossesses reconnues, la proportion d'anomalies chromosomiques est de 60%. Elle n'est plus que de 5% dans les avortements tardifs et chez les enfants mort-nés. A la naissance 0,6 à 0,9% des enfants vivants sont porteurs d'une anomalie chromosomique identifiable par le caryotype classique.

Les anomalies de nombre les plus fréquentes à la naissance sont les dysgonosomies : 47,XXX, 47,XXY et 47,XYY (environ 1p.1000 naissances pour le sexe concerné) et les trisomies autosomiques, surtout du 21 (1,4p.1000 dont 1,2 de trisomie 21). La

généralisation du diagnostic prénatal pour la trisomie 21 a fait diminuer l'incidence à 1 / 2 000. En revanche le taux de conception de fœtus trisomique 21 est un peu plus important du fait de l'augmentation de l'âge de procréation des femmes.

Les anomalies de structure les plus fréquentes sont les translocations équilibrées dites robertsoniennes (0,9p.1000) et réciproques (0,9 à 1,4p.1000) ; les anomalies de structure non équilibrées sont relativement peu fréquentes dans la population générale mais sont retrouvées majoritairement chez les enfants polymalformés avec déficience intellectuelle. (Figure 10) (21)

Incidence p.1000 nouveau-nés (sans bandes)

Aneuploïdies (y compris mosaïques) :

·	Chromosomes sexuels	2,03 dont :
	sexe masculin	2,53
	sexe féminin	1,50
·	Autosomes	1,45 dont :
	tri 21	1,21

Anomalies de structure

·	Équilibrées	2,12 dont :
	t.robertsoniennes	0,99
	t.réciproques	0,91
	inversions	0,22
·	Non équilibrées	0,62 dont :
	t.robertsoniennes	0,06

Total 6,22

Figure 10 Anomalies chromosomiques observées à la naissance (21)

a) *Anomalies de nombre*

Concernant les anomalies de nombre, on constate soit des aneuploïdies ou polyploïdies.

Si on part du principe que $n=23$ et $2n=46$, dans les aneuploïdies on peut avoir $2n$ plus ou moins 1, 2 ou 3 chromosomes.

Par exemple, $2n+1= 47$, il s'agit là d'une trisomie. $2n-1= 45$, on parle de monosomie et $2n+2= 48$, ici une tétrasomie. (Figure 11) (22)

En ce qui concerne les polyploïdies, on peut avoir des triploïdies ($3n=69$ chromosomes) ou tétraploïdies ($4n= 92$ chromosomes).

Les aneuploïdies sont en relation avec des accidents (non-disjonctions) qui surviennent au cours de la méiose ou de la mitose. Une non-disjonction est définie par le fait que deux chromosomes migrent vers le même pôle lors de l'anaphase et passent ensemble dans la même cellule fille, au lieu de migrer chacun dans une cellule fille. Cette non-disjonction peut se produire lors d'une division méiotique maternelle ou paternelle. Elle peut concerner deux chromosomes homologues, lors de la première division méiotique (Figure 12), ou deux chromatides-sœurs, lors de la deuxième division méiotique (Figure 13). Dans le premier cas le gamète reçoit un chromosome de chacun des parents (maternel et paternel) et dans le second, deux exemplaires d'un même chromosome parental (maternel ou paternel) (Figure 14). (21)

Une aneuploïdie peut être homogène, l'accident de ségrégation a alors eu lieu en méiose I ou II. Elle peut intervenir soit sur les autosomes (trisomies 13, 18, 21 qui permettent la survie de l'individu, les monosomies ne le permettant pas). L'aneuploïdie peut également intervenir sur les gonosomes engendrant des trisomies X et Y, monosomies X et tétra et pentasomies X et Y qui permettent toutes la survie de l'individu.

A contrario, l'aneuploïdie peut être en mosaïque donc non homogène. Dans ce cas là, l'accident de ségrégation a lieu lors de mitoses post-zygotiques (Figure 15).

Ces anomalies peuvent concerner les autosomes : trisomies en mosaïque (8, 9, 20, 22) qui permettent la survie, les monosomies en revanche ne le permettent pas.

Elles peuvent aussi concerner les gonosomes, les trisomies, tétra et pentasomies X et Y permettent la survie de l'individu, tout comme la monosomie X. (22)

Les trisomies sont donc le résultat d'un chromosome supplémentaire. Nous sommes alors en présence de 47 et non plus 46 chromosomes. A l'état homogène dans l'espèce humaine, seulement trois trisomies autosomiques sont viables : les trisomies 21 (syndrome de Down), 13 (syndrome de Patau) et 18 (syndrome d'Edwards). On peut également observer des trisomies concernant les chromosomes 8, 9, 20, 22 comme cités précédemment ; seulement ce sont des anomalies dites en mosaïque.

Des trisomies multiples peuvent également être observées. (21)

Anomalie chromosomique	Fréquence	Conséquences
Trisomie 21	1 / 700	Syndrome de Down : • Caractéristiques : yeux en amande, visage plus large, repli vertical de la paupière près du nez... • Possibilité de malformation du cœur, sensibilité accrue aux affections... • Handicap mental plus ou moins important
Trisomie 13	1 / 9000	Non compatible avec la vie (mort pendant les premiers mois)
Trisomie 18	1 / 5000	• Anomalies du crâne, de la face, des pieds, des mains ; malformations viscérales (cœur et rein) • Evolution toujours mortelle avant l'âge d'un an
Trisomie XXY	1 homme / 800	Syndrome de Klinefelter : • Homme stérile (testicules atrophiés, sans production de spermatozoïdes) • Pilosité peu développée • Développement intellectuel le plus souvent normal
Monosomie X	1 / 5000	Syndrome de Turner : • Femme de petite taille • Stérile • Absence de caractères sexuels secondaires • Intelligence normale

Figure 11 Quelques exemples d'anomalies chromosomiques de nombre et leur fréquence (23)

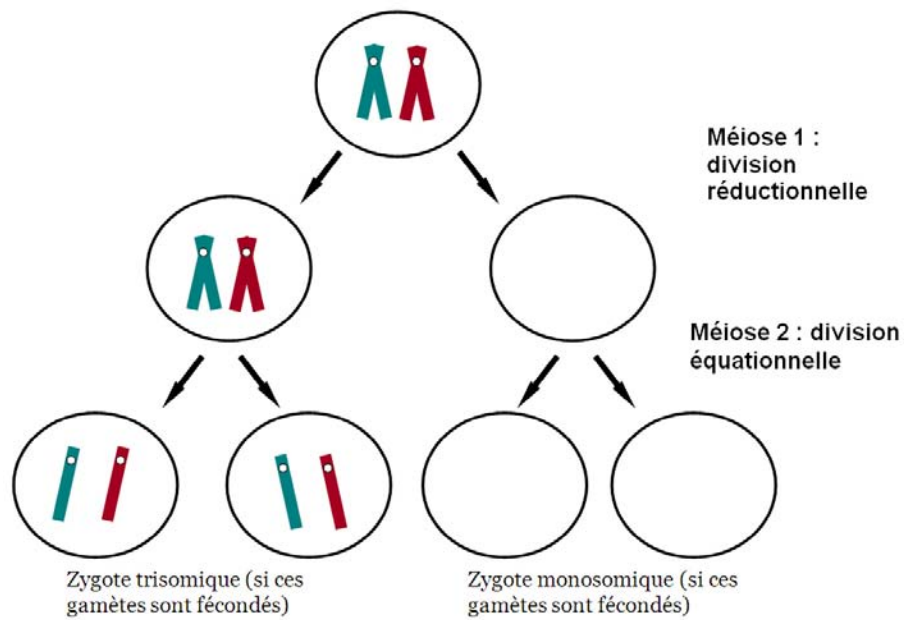


Figure 12 Méiose et non disjonction méiotique (21)

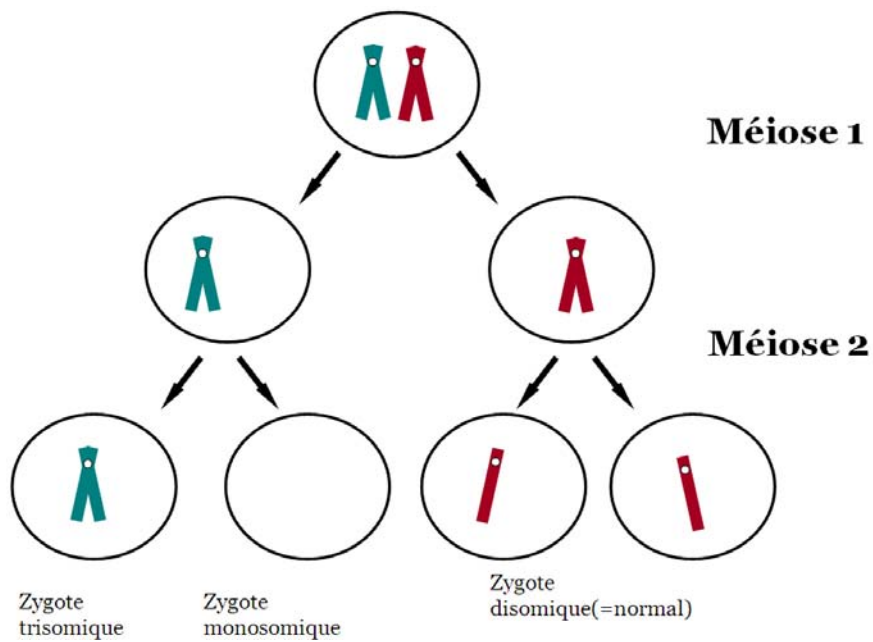


Figure 13 Méiose et non disjonction méiotique 2 (21)

ANOMALIES DE NOMBRE

	mat	MI	MII	pat
Trisomie 21	91%	75%		
Trisomie 18	93%		60%	
Trisomie 13	88%			
Trisomie 14	83%			
Trisomie 15	88%			
Trisomie 16	100%	100%		
47,XXX	90%	75%		47%
47,XXY	53%			100%
47,XYY				80%
45,X				

Figure 14 Origine parentale et moment de survenue des non disjonctions méiotiques (21)

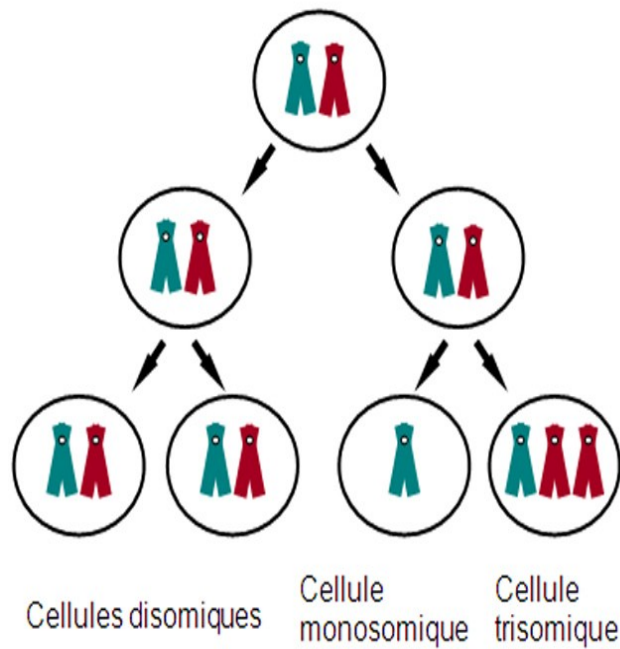


Figure 15 Non disjonction post-zygotique (21)

Concernant les polyploïdies, on retrouve la triploïdie. Il s'agit d'un complément haploïde en plus ($3n = 69$ chromosomes). Il existe différents types de triploïdies, soit la digynie où le complément haploïde provient de la mère (n paternel + $2n$ maternel) ou la diandrie où le complément haploïde provient du père (n maternel + $2n$ paternel). On retrouve également la dispermie (œuf fécondé par deux spermatozoïdes).

Dans le cas d'une triploïdie, chaque chromosome est présent en trois exemplaires. (Figure 16) (22)

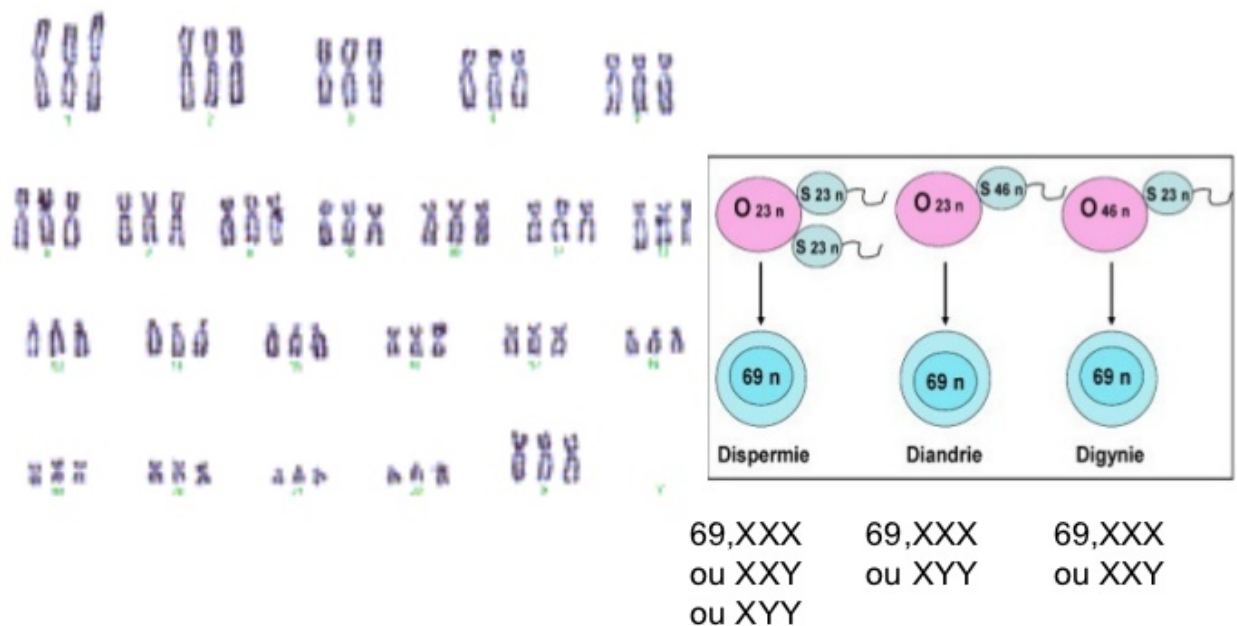


Figure 16 Caryotype d'une triploïdie (24)

Dans ces cas là, le diagnostic fœtal est péjoratif.

La tétraploïdie ($4n = 92$ chromosomes) résulte d'une duplication de l'ADN non suivie d'une division cellulaire cytoplasmique. (22)

b) Anomalies de structure

Les anomalies de structure sont des cassures de l'ADN avec une réparation anormale (perte, échange, inversion) qui amène à un recollement anormal (délétion, inversion, translocation...).

Les anomalies de structure peuvent être équilibrées (pas de perte ni de gain de matériel génétique) ou déséquilibrées, à l'inverse des anomalies de nombre qui sont forcément déséquilibrées.

Ces anomalies peuvent survenir sur n'importe quel chromosome, même s'il existe des zones préférentielles et peuvent concerner un ou plusieurs chromosomes.

Cette anomalie peut avoir une origine familiale (il s'agit d'une anomalie équilibrée) ou apparaître de novo. (22)

(1) La délétion

La délétion résulte soit d'une cassure chromosomique avec perte d'un segment distal du chromosome (délétion terminale) (Figure 17) ou alors de deux cassures au niveau du chromosome avec perte du segment intermédiaire (délétion interstitielle).

La délétion est une anomalie qui apparaît le plus souvent de novo lors de la méiose et entraîne donc inévitablement une anomalie déséquilibrée car il y a perte de matériel génétique.

Selon la nomenclature internationale ISCN (International System for human Cytogenetic Nomenclature), une délétion s'exprime par « del ». (Figure 18) (22)

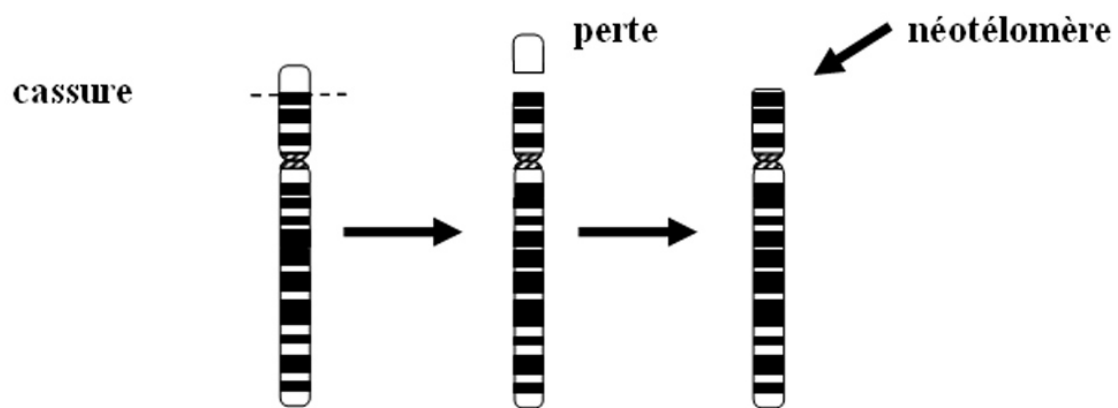


Figure 17 Schématisation d'une cassure de segment distal (délétion) (21)

Image of typical chromosome #13 deletion



Figure 18 Exemple de délétion au niveau du bras long du chromosome 13

(2) L'inversion

L'inversion est une autre anomalie chromosomique qui résulte de deux cassures au niveau d'un chromosome avec un recollement anormal (inversé). L'inversion peut être paracentrique, cela signifie que les cassures ont eu lieu au niveau d'un même bras chromosomique ou alors péricentrique ; les cassures se sont faites de part et d'autre du centromère. (Figure 19)

L'inversion est cependant une anomalie équilibrée car il n'y a pas de perte de matériel génétique. (22)

Inversions

PéricentriqueParacentrique

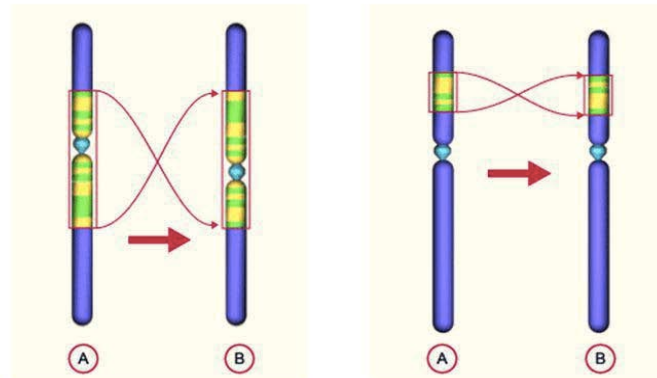


Figure 19 Inversions péricentriques et paracentriques (25)

(3) La duplication

La duplication est une anomalie chromosomique qui correspond au dédoublement d'un fragment de chromosome.

Cette duplication peut être soit directe (ou en tandem), c'est-à-dire dans la même orientation que le segment d'origine ou alors inversée ; le segment dupliqué est en miroir par rapport au segment d'origine. (Figure 20)

Etant donné qu'il y a du matériel génétique supplémentaire, cette anomalie est une anomalie déséquilibrée. (22)

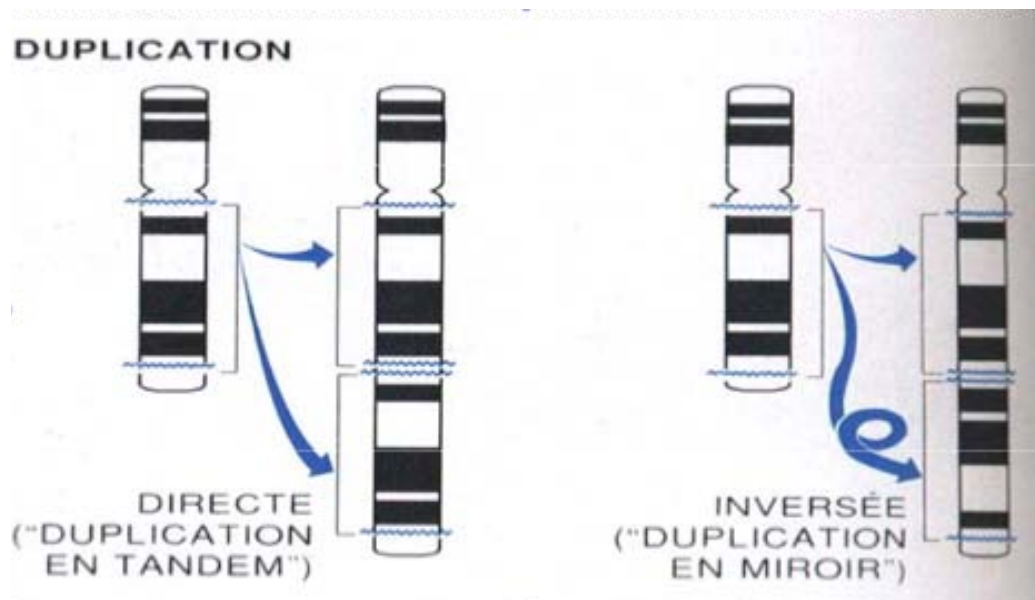


Figure 20 Exemple de duplication directe et inversée (22)

(4) L'isochromosome

Il existe une autre anomalie, l'isochromosome qui est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou deux bras courts d'un même chromosome. Ce nouveau chromosome possède soit un centromère (monocentrique) ou deux centromères, il est donc dit dicentrique. (Figure 21)

Cet isochromosome peut soit remplacer un chromosome normal ou alors coexister avec la paire normale de chromosomes. L'isochromosome est donc une anomalie déséquilibrée. (Figure 22) (22)

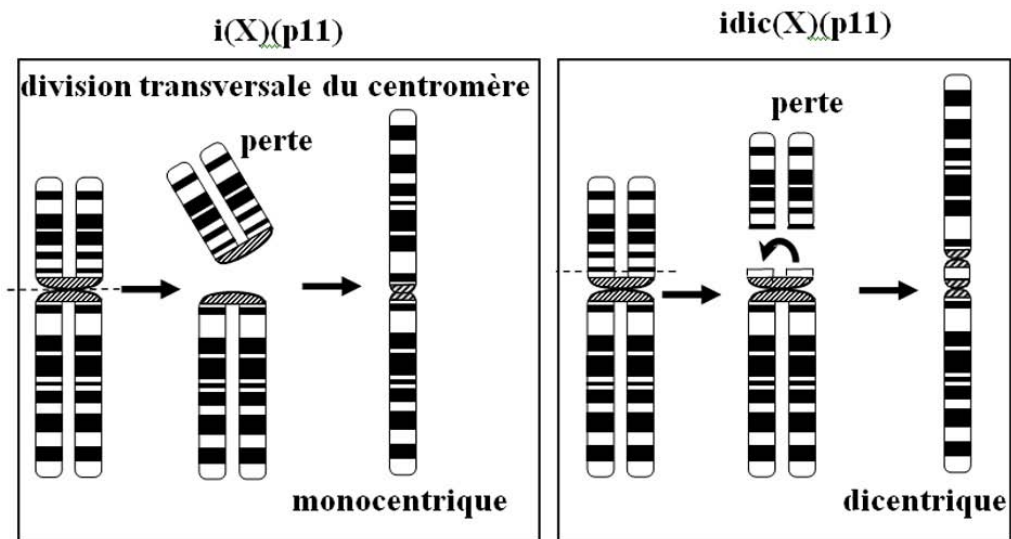


Figure 21 Formation d'un isochromosome (21)

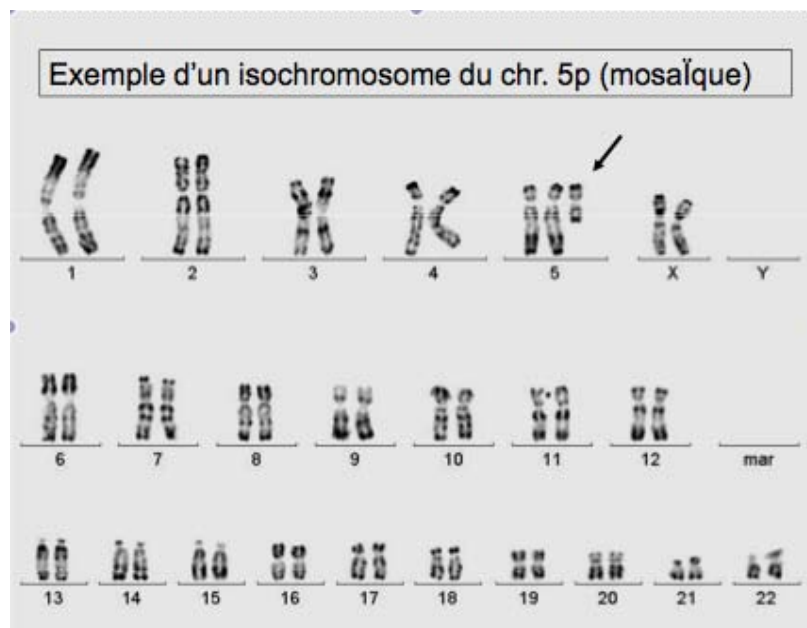


Figure 22 Isochromosome 5p (22)

(5) Le chromosome en anneau

Dans les anomalies de structure, on retrouve également les chromosomes en anneau. Ceux-ci résultent d'une cassure au niveau des deux extrémités du chromosome avec recollement formant ainsi un anneau. Les fragments distaux étant perdus. (Figure 23)

Il s'agit ici d'une anomalie de structure déséquilibrée car il y a perte de matériel génétique. (22)



Figure 23 Caryotype révélant un chromosome en anneau (26)

(6) Les translocations (réciproques et Robertsoniennes)

Les translocations sont des anomalies chromosomiques. On retrouve les translocations réciproques et les translocations Robertsoniennes.

Les translocations réciproques sont le résultat de deux cassures chromosomiques sur deux chromosomes différents et d'un recollement après échange des segments chromosomiques terminaux. (Figure 24)

Les translocations réciproques peuvent concerner n'importe quel chromosome, elles peuvent être transmises ou bien apparaître de novo.

La plupart du temps, ces anomalies sont des anomalies équilibrées car il n'y a pas de perte ni de gain de matériel génétique. (22)

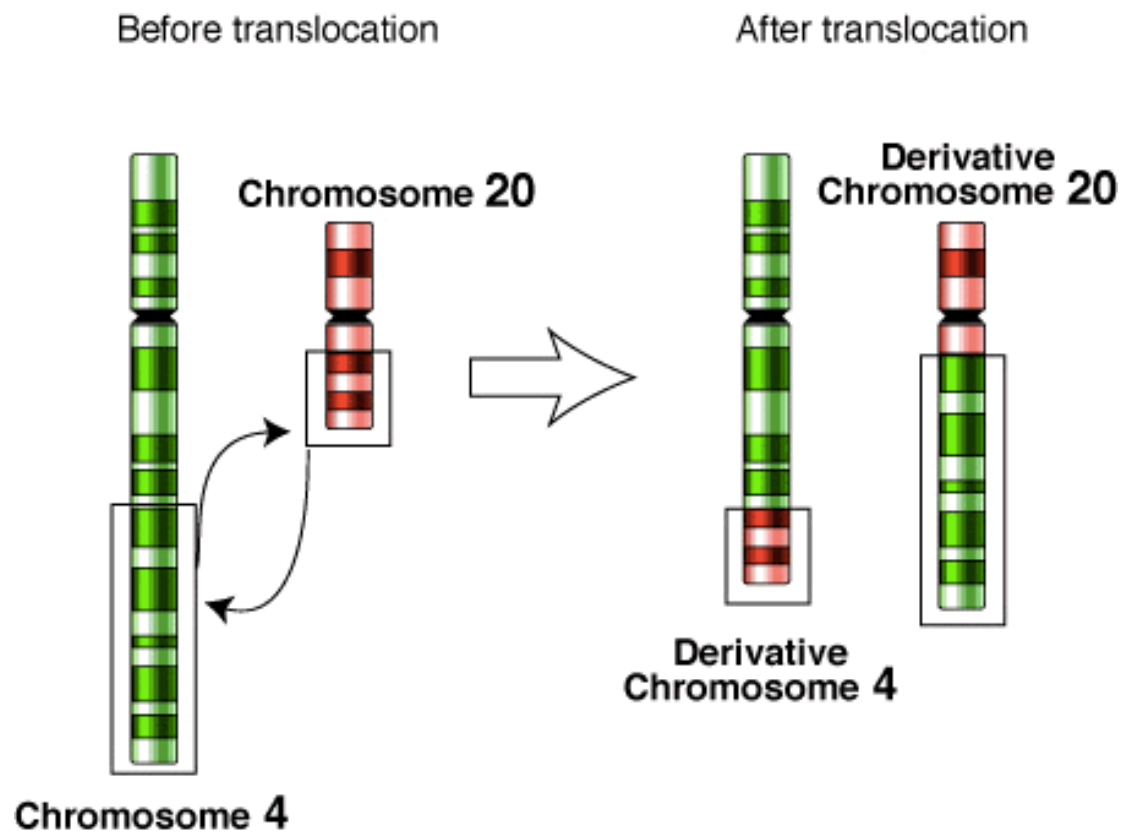


Figure 24 Schéma d'une translocation réciproque (27)

Les translocations réciproques entraînent des troubles de la reproduction car elles empêchent le déroulement normal de la méiose. Les translocations réciproques peuvent être responsables de stérilité, d'interruptions de grossesse spontanées répétées ou de la naissance d'un enfant polymalformé. Au moment de la méiose, lors de l'appariement des chromosomes, les chromosomes transloqués vont former un tétravalent ce qui entraîne des difficultés de ségrégation.

La ségrégation méiotique d'une translocation réciproque peut se faire de différentes manières :

- La ségrégation alterne produit un gamète normal et un gamète porteur des 2 chromosomes remaniés par la translocation. Après fécondation, on aboutit ou à un embryon normal, avec un caryotype normal ou porteur de la translocation.
- La ségrégation adjacente 1 aboutit à un gamète porteur d'un chromosome normal d'une paire transloquée et un chromosome anormal de l'autre paire transloquée. Après fécondation de ce gamète, on a une duplication partielle et une délétion partielle. L'enfant à naître est porteur d'une translocation déséquilibrée et présente des anomalies.

- La ségrégation adjacente 2 aboutit à un gamète porteur d'un chromosome remanié d'une paire transloquée et un chromosome homologue normal. Après fécondation de ce gamète, on a une duplication partielle et une délétion partielle. L'enfant à naître est porteur d'une translocation déséquilibrée et présente des anomalies. (22)

Les translocations Robertsoniennes concernent uniquement les chromosomes dits acrocentriques, c'est-à-dire les chromosomes 13,14,15, 21 et 22 qui ont un très petit bras court. Lors d'une translocation Robertsonienne, deux chromosomes acrocentriques subissent une cassure au niveau de leur bras court et ceux-ci se recollent, ce qui forme un chromosome avec deux bras longs. Une partie des bras courts a donc disparu. (Figure 25)

Au niveau du caryotype, on se retrouve donc avec 45 chromosomes au lieu de 46. Cependant, les gènes situés sur les bras courts qui ont disparu sont aussi retrouvés sur les bras courts des autres chromosomes acrocentriques, c'est pourquoi le phénotype est normal. (21)

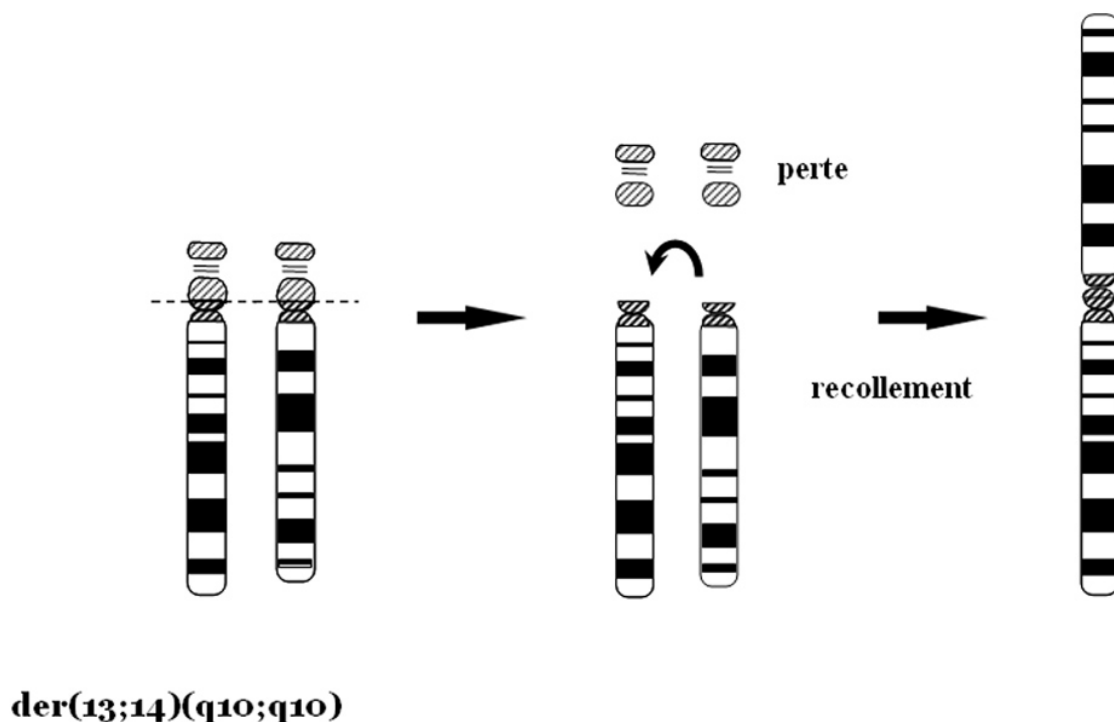


Figure 25 Schématisation d'une translocation Robertsonienne (21)

La translocation Robertsonienne peut donc être à l'origine de problèmes pour concevoir et notamment entraîner des fausses couches à répétition. La plupart du temps, la présence d'une translocation Robertsonienne équilibrée chez un homme n'affecte pas sa fertilité, cependant, il existe des cas où cette translocation interfère dans la production des spermatozoïdes.

(7) L'insertion

Les insertions se traduisent par le transfert d'un segment intercalaire à l'intérieur d'un autre bras chromosomique.

Elles résultent d'un mécanisme à trois cassures, deux sur le chromosome donneur et une sur le chromosome receveur. Les chromosomes donneurs et receveurs peuvent être un seul et même chromosome (insertion intrachromosomique). Le segment inséré peut conserver son orientation par rapport au centromère ou prendre une orientation inverse. (Figure 26) (21)

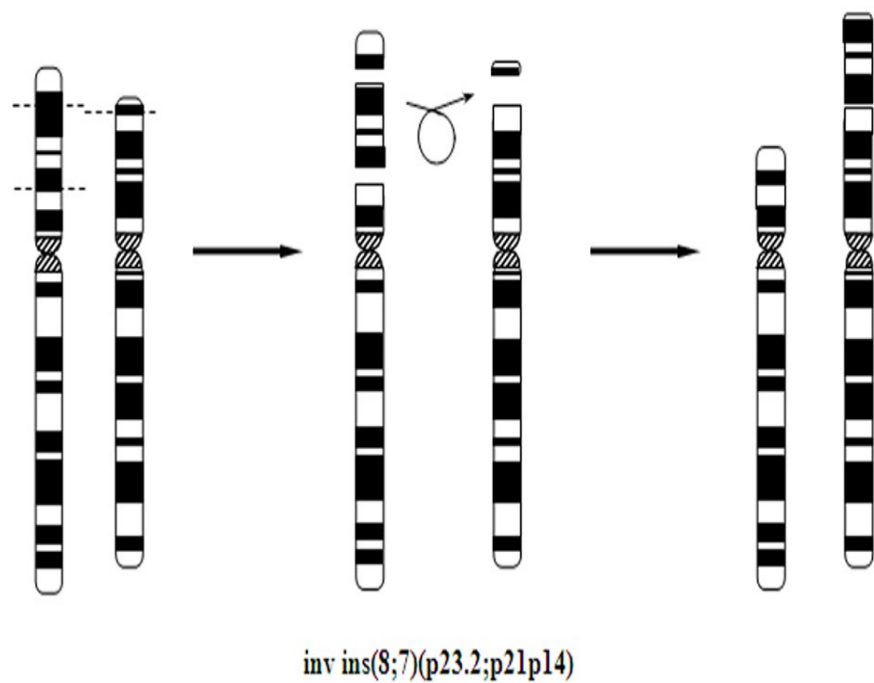


Figure 26 Mécanisme de formation d'une insertion (21)

(8) Les petits chromosomes surnuméraires (marqueurs)

Ces petits chromosomes sont des chromosomes surnuméraires, mais dont leur taille est inférieure à celle d'un chromosome 20 chez un Homme. L'origine de ces petits chromosomes est encore inconnue. Cela génère donc une trisomie partielle étant donné que le matériel génétique est augmenté. Ces marqueurs peuvent ou non avoir un retentissement phénotypique. Ces marqueurs sont souvent présents en mosaïque mais sont également retrouvés dans des formes homogènes. (21)

(9) Les fragments Minus, HSR

Les fragments minus (notés DM: double minute) sont de très petits éléments supplémentaires, souvent par 2, acentriques et généralement très nombreux.

HSR: noté ainsi pour "homogeneously staining region": région de coloration homogène et de taille variable, souvent importante, présente au sein d'un ou de plusieurs chromosomes. Expérimentalement, les HSR peuvent se rencontrer après une exposition chronique à certains toxiques.

DM et HSR sont des éléments hautement corrélés à la présence d'une amplification génique importante. Se rencontrent lors des processus malins, en particulier en cas de tumeur solide. (7)

(10) Les remaniements complexes

Dans les anomalies de structure (Figure 27), nous retrouvons également des remaniements chromosomiques complexes qui impliquent plusieurs cassures sur plusieurs chromosomes (au moins trois). (7)

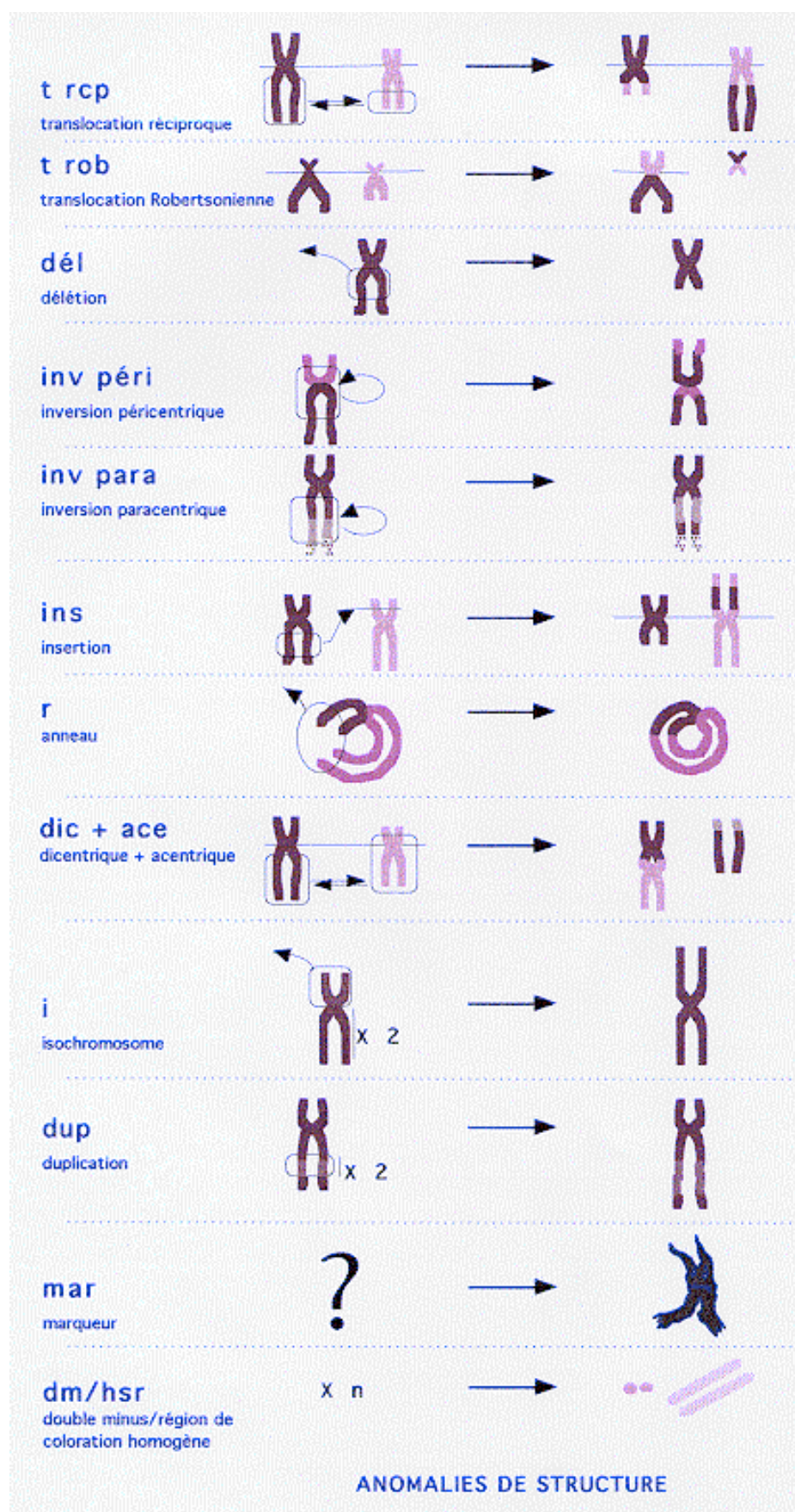


Figure 27 Résumé et nomenclature des principales anomalies de structure (7)

Une anomalie chromosomique est retrouvée dans 60% des cas d'avortements spontanés du premier trimestre.

A la conception, l'incidence des anomalies chromosomiques est de 30%, à la naissance, elle est de 0,4 à 1%. (22)

Les anomalies chromosomiques à terme représentent une naissance sur 120, anomalies équilibrées et déséquilibrées confondues.

En résumé, au niveau des autosomes, une anomalie chromosomique déséquilibrée peut entraîner un retard de croissance, une dysmorphie, des malformations, un retard mental...

Au niveau des gonosomes, une anomalie chromosomique déséquilibrée n'entraîne pas de retard mental, mais peut entraîner des malformations, retard de croissance, voire une stérilité, parfois des anomalies de développement.

En ce qui concerne les anomalies équilibrées au niveau des autosomes, le plus souvent, on ne retrouve pas de traduction au niveau du phénotype, en revanche, ces anomalies peuvent se retrouver chez la descendance.

L'âge maternel est le seul facteur étiologique dont le lien avec les anomalies chromosomiques de nombre (aneuploïdies) est reconnu sans équivoque. (22)

Deuxième partie Principales anomalies génétiques-chromosomiques responsables d'infertilité

1. Bilan d'infertilité

a) Définitions

La fertilité se définit comme la capacité d'un couple de concevoir et de donner naissance à un ou plusieurs enfants vivants. Le délai nécessaire pour la conception correspond au temps entre l'arrêt de tout moyen de contraception et l'obtention d'une grossesse. Chez 10% des couples, seulement deux cycles seront nécessaires à la conception : on parle alors de couples hyper fertiles. Le délai moyen de conception correspond à quatre cycles, ce qui ramène le taux de réussite à 25% pour chaque cycle. En revanche, au delà de deux ans de tentative, on parle de délai pathologique.

La fécondabilité correspond au pourcentage de chances de procréer par cycle. Il est d'environ 25% chez un jeune couple lors des premiers essais. Ce pourcentage diminue à 16% après six mois d'essai, puis 8% après deux ans d'essai, et enfin 4% après 5 ans d'essai. Il faut bien évidemment tenir compte de l'âge de la femme lors de ces essais car la fertilité maternelle est fortement âge-dépendante.

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), l'infertilité correspond à l'absence d'obtention d'une grossesse après deux ans de rapports sexuels réguliers non protégés. Le taux d'infertilité dans la population se situe entre 10 et 15%. On parle d'infertilité primaire chez une femme qui n'a jamais été enceinte et d'infertilité secondaire chez une femme qui a déjà eu un ou plusieurs enfants. (28)

b) Facteurs influençant la fertilité

Beaucoup de facteurs influencent la fertilité comme par exemple la fréquence des rapports sexuels, mais encore l'âge des futurs parents. En effet, chez une femme avant 20 ans, ses cycles sont irréguliers et la fertilité en est amoindrie. La fertilité est la plus élevée entre 20 et 25 ans, on observe une diminution lente entre 25 et 35 ans et beaucoup plus rapidement au delà de 35 ans.

La cause principale est la diminution de la réserve du capital folliculaire. On note également une réduction de la synthèse des hormones sexuelles ainsi qu'une diminution de la qualité de l'endomètre utérin. Avec l'âge, la fréquence des fibromes et endométriose d'accroît, ce qui cause des problèmes de fertilité.

L'âge de l'homme joue également un rôle dans la fertilité car on observe une altération des spermatozoïdes vers 45-50 ans.

Le tabac est également une cause de fertilité réduite, et peut augmenter le délai de conception. Il peut notamment diminuer la réserve ovarienne et réduire la quantité et la qualité des spermatozoïdes. Lorsqu'un couple a entamé une procédure de FIV (Fécondation In Vitro), le tabac amoindrit les chances de réussite. Il s'agit d'un effet qui est dose-dépendant, cependant, les effets néfastes sont réversibles à l'arrêt du tabagisme. Le tabagisme passif subi in utero pourrait également entraîner une diminution de fertilité chez les femmes dont la mère a fumé pendant la grossesse. L'excès d'alcool (plus de 2 verres par jour), de drogues (cannabis, héroïne, cocaïne, ...) et de sport diminue les chances de concevoir.

Le poids joue également un grand rôle dans la conception. En effet, l'anorexie est souvent accompagnée d'anovulation.

A l'inverse, l'obésité entraîne des irrégularités dans les cycles et une réponse moindre aux traitements stimulants utilisés en PMA (Procréation Médicalement Assistée).

Les personnes ayant subi des traitements anti-cancéreux comme par exemple de la chimiothérapie ou de la radiothérapie peuvent souffrir de problèmes de fertilité. En effet, ces traitements ont souvent un retentissement sur la spermatogenèse et peuvent l'altérer de manière irréversible.

Certaines professions nécessitant l'utilisation de produits chimiques entraînent parfois des soucis de fertilité notamment lorsque les hommes sont confrontés à des métaux lourds (plomb, mercure, manganèse), des solvants organiques, des gaz anesthésiques, des pesticides et insecticides, des radiations ionisantes et non ionisantes...

Les hommes peuvent voir leur fertilité s'altérer à cause d'une position assise trop fréquente et trop prolongée. Cela entraîne une augmentation de la chaleur au niveau des organes génitaux. Il faut aussi prendre en compte les sources de chaleur externe comme par exemple l'utilisation prolongée d'un ordinateur posé à hauteur des organes génitaux.

Le facteur stress a une grande part de responsabilité dans les problèmes de fertilité. Un stress intense peut entraîner un arrêt de toute ovulation. Un stress chronique également peut amoindrir les chances de concevoir.

Dans environ un tiers des cas, la cause de l'infertilité est d'origine féminine. Elle est d'origine masculine dans moins d'un tiers des cas et mixte, dans moins d'un tiers des cas également. Parfois, il arrive qu'aucune cause ne soit identifiée (environ 10% des cas), on parle alors d'une infertilité idiopathique. (28)

Beaucoup de facteurs peuvent être responsables de problèmes de fertilité, les anomalies génétiques et chromosomiques en font également partie. Nous allons en effet en détailler quelques unes dans cette deuxième partie. (Figures 28 et 29)

Causes de l'infertilité chez la femme

MECANISMES	CONSEQUENCES	ETIOLOGIE
Trouble de l'ovulation	- Anovulation - Dysovulation	- Hormonale (Ovaires polykystiques, hyperprolactinémie, hypogonadisme hypogonadotrope, tumeur hypophysaire) - Génétique (45,X) - Insuffisance ovarienne précoce - Toxique (chimio ou radiothérapie) - Anorexie, sport en excès, psychogène
Anomalie tubaire (obstruction, déficit fonctionnel)	- Absence de rencontre des spermatozoïdes avec l'ovocyte	- Séquelle infectieuse (salpingite) - Séquelle chirurgicale
Anomalie cervicale	- Défaut de pénétration des spermatozoïdes dans le mucus cervical	- Conisation cervicale - Défaut de glaire cervicale (qualité, quantité)
Anomalie de l'endomètre	- Défaut d'implantation	- Malformation utérine - Polype - "Utérus distilbène"
Insuffisance lutéale	- Défaut de développement embryonnaire	- Hormonale

Figure 28 Tableau résumé des causes d'infertilité chez la femme (28)

Causes d'infertilité chez l'homme

MECANISME	CONSEQUENCES	ETIOLOGIE
Anomalie de PRODUCTION des spermatozoïdes (trouble de la spermatogenèse) = Cause NON-OBSTRUCTIVE (Sécrétoire)	- Azoospermie - Oligozoospermie et/ou autre(s) anomalie(s) du spermogramme	- Hormonale (hypogonadisme hypogonadotrope) - Génétique (47,XXY ; microdélétion du chromosome Y) - Urologique (cryptorchidie, varicocèle, tumeur testiculaire, orchite (ourlienne++)) - Toxique (tabac, chimio ou radiothérapie) - Idiopathiques (> 50 % des cas)
Anomalie D'EXCRETION des spermatozoïdes = Cause OBSTRUCTIVE	- Azoospermie - Oligozoospermie	- Malformation congénitale - Séquelle infectieuse - Séquelle chirurgicale - Lésion médullaire - Génétique (mutation gène <i>CFTR</i> et <i>ABCD</i>)
Immunologique	- Auto-anticorps anti-spermatozoïdes	- Traumatisme testiculaire - Infection
Trouble de l'éjaculation	- Défaut ou absence de dépôt des spermatozoïdes au fond du vagin	- Anéjaculation - Ejaculation rétrograde - Problème sexuel

Figure 29 Tableau résumé des causes d'infertilité chez l'homme (28)

c) *Bilan d'infertilité*

Chez un couple jeune, lorsque l'interrogatoire, les antécédents et l'examen clinique ne montrent pas de particularités, il est conseillé d'attendre au moins 12 à 18 mois de vie sexuelle régulière avant de procéder à un véritable bilan de stérilité.

La première consultation pour un bilan d'infertilité commence par un interrogatoire du couple, en effet, un bilan d'infertilité est un bilan de couple. Cet interrogatoire permet de rechercher des antécédents médicaux ou chirurgicaux responsables de cette infertilité. S'ensuit un examen clinique général, mais également plus centré sur l'appareil génital des deux membres du couple.

Chez la femme, l'interrogatoire consiste à déterminer la date des premières règles, voir si celle-ci souffre d'une aménorrhée ou si ses cycles sont réguliers, si ses règles sont douloureuses ou si elle se plaint de douleurs pelviennes. Le médecin va également s'intéresser à ses antécédents gynécologiques : notion de grossesses antérieures, de maladie sexuellement transmissible, d'IVG (Interruption Volontaire de Grossesse), de fausse couche, de chirurgie abdomino-pelvienne, de maladie héréditaire...

La date d'arrêt de la contraception est également une notion importante, tout comme la régularité des rapports sexuels, la durée de vie commune, la profession, le tabagisme ou la prise d'autres toxiques et la date de début du désir de grossesse.

Chez l'homme, l'interrogatoire suit en quelques sortes la même trame. Le médecin va se pencher sur d'éventuelles maladies sexuellement transmissibles, sur des grossesses antérieures avec une autre partenaire, des antécédents de chirurgie abdomino-pelvienne ou testiculaire, de maladie chronique...

Celui-ci va notamment rechercher une éventuelle anomalie uro-génitale ou des troubles sexuels. Comme pour l'interrogatoire de la femme, le médecin va s'intéresser à la profession du patient, la prise éventuelle de toxiques (tabac, alcool, drogues), la régularité des rapports sexuels, la durée de vie commune et la date de début du désir de grossesse.

Dans un second temps, le médecin va procéder à l'examen clinique de chacun des membres du couple.

Chez la femme, l'examen clinique génital consiste en un examen au spéculum avec un frottis cervico-vaginal et un toucher vaginal. Le médecin va également s'intéresser au poids et à la taille de la patiente. Les caractères sexuels secondaires seront particulièrement analysés, notamment l'aspect de la pilosité pubienne et axillaire ainsi que le développement des seins. Le clitoris, la vulve et le vagin seront également étudiés.

Chez l'homme, l'appareil génital externe sera exploré, le médecin va regarder l'aspect des testicules et du pénis. La prostate est également un organe important à analyser dans le cadre d'un bilan d'infertilité. La taille et le poids du patient sont intéressants à connaître tout comme l'aspect de la pilosité pubienne et axillaire ainsi que le développement éventuel des seins.

Chez la femme, le bilan d'infertilité à proprement parler nécessite la réalisation de plusieurs examens médicaux. Tous ne sont pas obligatoires, cependant, les résultats d'un examen peuvent amener à réaliser des examens complémentaires.

La courbe de température renseigne sur la présence ou l'absence d'une ovulation et sur sa bonne ou mauvaise qualité.

L'échographie pelvienne est un examen permettant d'avoir un regard sur la « réserve ovarienne », la vascularisation utérine et de diagnostiquer une éventuelle anomalie anatomique de l'utérus, des trompes ou des ovaires.

L'hystérosalpingographie consiste en un examen radiologique avec injection de produit de contraste dans l'utérus permettant d'apprécier la perméabilité des trompes utérines. Un bilan biologique hormonal est également réalisé à différents stades du cycle.

L'Hystéroscopie dite diagnostique consiste à introduire dans l'utérus un petit endoscope très fin qui permet de regarder l'intérieur du col puis de la cavité utérine. Il s'agit d'un examen visuel de la cavité utérine.

Des sérologies seront également préconisées dans le but de connaître le statut immunitaire de la patiente et de rechercher d'éventuelles infections.

Le test de Hühner ou test post-coïtal permet d'évaluer la qualité de la glaire cervicale, la présence, le nombre et la qualité de spermatozoïdes ainsi que la compatibilité entre les spermatozoïdes et la glaire cervicale.

La patiente peut également être soumise à une célioscopie diagnostique avec épreuve au bleu. Cela permet d'analyser la perméabilité des trompes utérines, de rechercher une endométriose, une infection génitale...

Des prélèvements vaginaux à la recherche d'éventuelles infections vaginales pourront être réalisés. Enfin, un caryotype sanguin peut être demandé lors de suspicions d'anomalies chromosomiques.

Chez l'homme, il sera demandé la réalisation d'un spermogramme (analyse du volume de l'éjaculat, du nombre, de la mobilité, de la vitalité des spermatozoïdes), d'un spermocytogramme (analyse de la morphologie des spermatozoïdes), une spermoculture (recherche d'une infection spermatique) ainsi qu'un test de migration survie. Tout comme chez la femme, des sérologies peuvent être demandées afin de définir le statut immunitaire du patient ainsi qu'un bilan biologique hormonal qui permettra d'évaluer la fonction testiculaire. Le patient peut également être soumis à une échographie testiculaire avec Doppler des vaisseaux spermatiques ce qui permet l'analyse de la morphologie et de la vascularisation de l'appareil génital.

La biochimie du liquide séminal est très intéressante car elle permet de vérifier l'intégrité de la voie génitale et en cas d'anomalie d'en préciser le niveau.

Un caryotype sanguin sera réalisé s'il existe une suspicion d'anomalie chromosomique, tout comme la recherche de mutations génétiques. La réalisation d'un caryotype ou la recherche de mutations génétiques se fait principalement sur des suspicions cliniques.

Enfin, un test de fragmentation de l'ADN spermatique pourra être demandé. (29)

2. Anomalies chromosomiques et infertilité chez la femme

Plusieurs causes peuvent être responsables d'une infertilité chez une femme, comme par exemple des avortements spontanés, une aménorrhée primaire ou encore une insuffisance ovarienne précoce.

On parle d'avortements spontanés à répétition chez une femme lorsqu'ils sont au nombre de trois au minimum.

On retrouve environ 2% d'anomalies chromosomiques chez la femme.

La plupart du temps, les principales anomalies que l'on rencontre chez une femme qui a des problèmes de fertilité sont des anomalies de nombre au niveau du chromosome X (quelles soient homogènes ou en mosaïque), on parle d'aneuploïdies.

S'en suivent des translocations réciproques, Robertsoniennes, des inversions ou encore des anomalies de structure du chromosome X. (30)

a) Aneuploïdies du chromosome X

Les aneuploïdies du chromosome X sont donc des anomalies de nombre. Dans ce cas là, le nombre de gonosomes X n'est pas normal.

On distingue celles qui sont homogènes, c'est-à-dire présentes dans toutes les cellules et celles dites en mosaïque.

Les aneuploïdies du chromosome X homogènes correspondent donc à des anomalies de nombre de chromosomes X au sein de toutes les cellules. (30)

Le syndrome de Turner

(1) Description

Le syndrome de Turner fait partie de ces aneuploïdies du chromosome X entraînant une infertilité chez la femme.

En effet, il correspond à la perte totale ou partielle d'un chromosome X, on parle donc de monosomie totale ou partielle. En temps normal, la formule génétique d'une femme s'écrit ainsi : 46,XX. Si la perte du chromosome X est totale, la formule génétique s'écrit alors : 45,X. (Figure 30)

Cependant, cette perte peut être partielle, les deux chromosomes X sont donc présents, l'un est normal et l'autre a perdu du matériel génétique, on parle alors de délétion.

On peut également trouver des cellules normales, avec le bon nombre de chromosomes et de gonosomes mêlées à des cellules ayant perdu le chromosome X, il s'agit donc d'une aneuploïdie dite en mosaïque. 46,XX associées à 45,X. (31)



Figure 30 Caryotype d'un syndrome de Turner (monosomie X) (32)

(2) Symptômes

Le syndrome de Turner se manifeste par différents symptômes mais tous ne sont pas forcément retrouvés chez une même personne.

Nous pouvons notamment retrouver un œdème du cou ou bien un œdème généralisé in utéro que l'on peut diagnostiquer à l'échographie.

Une petite taille in utéro peut également interpeller les professionnels de santé ou encore des malformations au niveau des reins et du cœur. Cependant, dans la plupart des cas et si la gestation se poursuit, tous les signes passent inaperçus et le diagnostic est posé bien plus tard.

Tous ces signes peuvent se retrouver à la naissance avec notamment un œdème au niveau du dos des mains et des pieds. La petite taille reste le symptôme le plus présent et le plus marqué.

C'est ce ralentissement au niveau de la courbe de croissance qui interpelle la plupart du temps pendant d'enfance. La taille d'une personne atteinte du syndrome de Turner à l'âge adulte ne dépassera pas 145 centimètres généralement (figure 32).

Ce n'est qu'au stade de la puberté que l'on se rend compte d'un dysfonctionnement au niveau ovarien (dysgénésie ovarienne), en effet, on constate une absence de développement des seins et des règles. L'utérus est normal mais reste infantile. C'est pourquoi le syndrome de Turner entraîne une infertilité en dehors d'une prise en charge spécialisée.

L'insuffisance ovarienne touche plus de 95% des patientes atteintes de ce syndrome. Un développement de la puberté peut s'observer chez certaines patientes, notamment dans les formes dites en mosaïque avec des menstruations spontanées dans 2 à 5% des cas. En revanche, ce développement spontané ne persiste pas, et l'on observe une aménorrhée secondaire. Même si l'on constate une activité ovarienne, ces patientes devront bénéficier d'un traitement hormonal substitutif dans un second temps. Dans les autres cas où l'on est face à une absence de développement pubertaire, il faut déclencher cette puberté par un traitement substitutif. Le but de cette thérapeutique est de maintenir un taux d'œstrogène suffisant jusqu'à la fin de la croissance afin de déclencher le développement pubertaire. Ce traitement hormonal substitutif doit être maintenu idéalement jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause (environ 50 ans).

D'autres organes sont également atteints comme le système cardiovasculaire, on peut notamment retrouver une malformation cardiaque ou encore une hypertension artérielle précoce.

Les reins sont souvent touchés, il ne peut y avoir qu'un seul rein ou un rein en fer à cheval. On retrouve souvent des malformations au niveau des voies urinaires.

Etant donné que l'on est face à une dysgénésie ovarienne, il peut y avoir une carence en hormones féminines et notamment en oestrogènes qui va être responsable d'une ostéoporose précoce.

Le diabète de type 2 est deux fois plus présent chez les personnes atteintes du syndrome de Turner, ainsi que les problèmes de thyroïde (hypothyroïdie).

On observe notamment une diminution de l'audition et des problèmes oculaires comme le strabisme. (33)

(3) Traitements

Dans la population pédiatrique, la nécessité de palier à cette insuffisance ovarienne est discutée vers l'âge de 12/13 ans. Le traitement par oestrogènes est donc induit dans le but de déclencher la puberté. Il s'agit dans la majorité des cas du 17- β -estradiol. Avant de débiter la thérapeutique hormonale, de nombreux examens doivent être réalisés, comme des dosages hormonaux (LH, FSH...), un bilan lipidique, cholestérol et triglycérides, une échographie pelvienne, ostéodensitométrie osseuse, bilan de thrombophilie...

Dans cette population, on commence généralement par un dosage d'oestrogènes très faible, de l'ordre du 1/10^{ème} de la dose de substitution oestrogénique chez un adulte. Cette faible dose est maintenue pendant environ deux ans, afin de permettre un développement des seins et de l'utérus. Ces doses seront ensuite augmentées à la fin de la période de croissance pour atteindre celles de substitution d'un adulte. De plus, il va y avoir induction de progestatifs. Ce n'est qu'à partir de ce moment là que l'on pourra observer la survenue des menstruations. Dans les cas où la puberté s'est déclenchée spontanément, on pourra procéder à l'introduction de progestatifs seuls après deux ou trois ans afin de palier à certaines anomalies des cycles. Lorsque le diagnostic est tardif et qu'il est posé après la puberté, la phase d'oestrogénisation pourra être raccourcie à six mois au lieu de 2 ans.

Le traitement de cette insuffisance ovarienne est poursuivi à l'âge adulte ou bien induit lorsque le diagnostic a été tardif. Dans la plupart des cas, on reste sur du 17- β -estradiol, même si l'ethinylestradiol est parfois utilisé. Celui-ci est donc associé à un progestatif. Ce traitement hormonal substitutif doit être poursuivi jusqu'à l'âge de la ménopause avec une surveillance gynécologique et cardio-vasculaire. Il faut savoir que chez certaines femmes, on observe des grossesses spontanées, mais cela reste exceptionnel. L'assistance médicale à procréation est donc possible, cela nécessite cependant une adaptation du traitement hormonal substitutif pendant un ou deux ans au préalable, afin de préparer l'endomètre. (34)

Tous ces symptômes et en particulier le problème de fertilité retrouvé dans ce syndrome proviennent donc de la perte du chromosome X ou d'une partie de celui-ci car il porte les gènes responsables du développement des organes reproducteurs.

La perte de la partie distale de l'X entraîne une petite taille ainsi que des anomalies squelettiques typiques du syndrome de Turner liées à l'haploinsuffisance du gène *SHOX* situé dans la région pseudoautosomale de l'X (Xp11-22) et de l'Y (Yp11). Le gène *SHOX* n'est probablement pas le seul gène dont l'haploinsuffisance entraîne une petite taille, l'aneuploïdie elle-même peut en être responsable. De plus, les patientes ayant une large délétion du bras long de l'X présentent une taille réduite de 10cm par rapport à la taille cible.

Le maintien de la fonction ovarienne est lié à l'existence de gènes situés sur le bras long du chromosome X, Xq26 (POF1 : Primary Ovarian Failure) et Xq13-21 (POF2).

(Figure 31).

D'autres gènes sont présents sur le bras court, et en cas de délétion proximale du bras court (Xp), on observe une puberté spontanée avec possibilité de grossesse et ménopause précoce. Seule une délétion distale du bras court est compatible avec une fonction ovarienne normale.

Le lymphoedème congénital serait lié à la région Xp11.4. Les malformations cardiaques et la coarctation de l'aorte sont plus fréquentes en cas de monosomie 45,X. Plus la partie chromosomique perdue est importante, plus les symptômes seront marqués.

Le diagnostic de certitude est posé grâce à la réalisation d'un caryotype. (35)

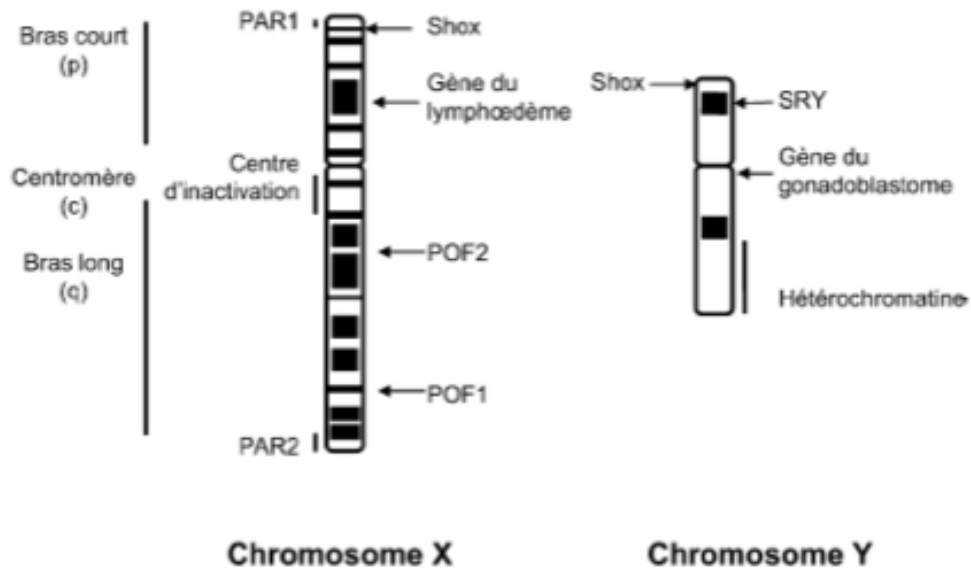


Figure 31 Localisation des gènes et régions sur les chromosomes X et Y (35)

(4) Epidémiologie

A la naissance, la prévalence du syndrome de Turner est de 1/2500 nouveau-nés de sexe féminin. (Figure 32)

Durant la grossesse, la quasi-totalité des embryons atteints du syndrome de Turner est éliminée in utero et représente 10 à 20% des avortements spontanés précoces. On estime qu'environ 1% seulement des monosomies de l'X sont viables et l'on peut se demander si les patientes 45,X ne sont pas en fait des mosaïques non détectées. Différentes études ont montré qu'en diversifiant les tissus analysés (lymphocytes, fibroblastes) et les techniques utilisées (caryotype conventionnel, hybridation in situ, biologie moléculaire), la proportion de mosaïques mise en évidence augmente et le pourcentage de mosaïques diffère d'un tissu à un autre. Il reste cependant des patientes chez lesquelles on ne retrouve que des cellules 45,X.

Environ 10000 femmes sont touchées par ce syndrome en France. (35)



Figure 32 Syndrome de Turner (36)

Sur cette image, six sœurs connues en Amérique pour reprendre des chansons. Nous remarquons bien que l'une d'entre elles est significativement plus petite (en bleu). En effet, celle-ci est atteinte du syndrome de Turner.

Le syndrome 47,XXX

Les femmes 47,XXX possèdent donc un chromosome X supplémentaire, la plupart du temps lié à une non-disjonction méiotique d'origine maternelle. On parle de trisomie X ou triplo X. (Figure 33)

Ce sont des femmes qui sont fertiles mais qui peuvent malgré tout développer une insuffisance ovarienne précoce. (30)

L'insuffisance ovarienne précoce se définit par une aménorrhée de plus de quatre mois avant quarante ans avec des taux de gonadotrophines (FSH : Follicle Stimulating Hormone) élevés, révélés lors de deux prélèvements effectués à quelques semaines d'intervalle. Cela se traduit cliniquement par une puberté absente, une aménorrhée primaire ou secondaire ou primo-secondaire. La plupart du temps, les cycles chez la femme suivent le schéma classique ce qui lui permet d'avoir potentiellement des enfants de manière physiologique, puis on observe une aménorrhée secondaire brutale (après l'accouchement ou après arrêt de la contraception par voie orale).

On considère qu'environ une femme sur mille en est atteinte.

Cette anomalie est le plus souvent homogène mais est aussi retrouvée en mosaïque. (37)

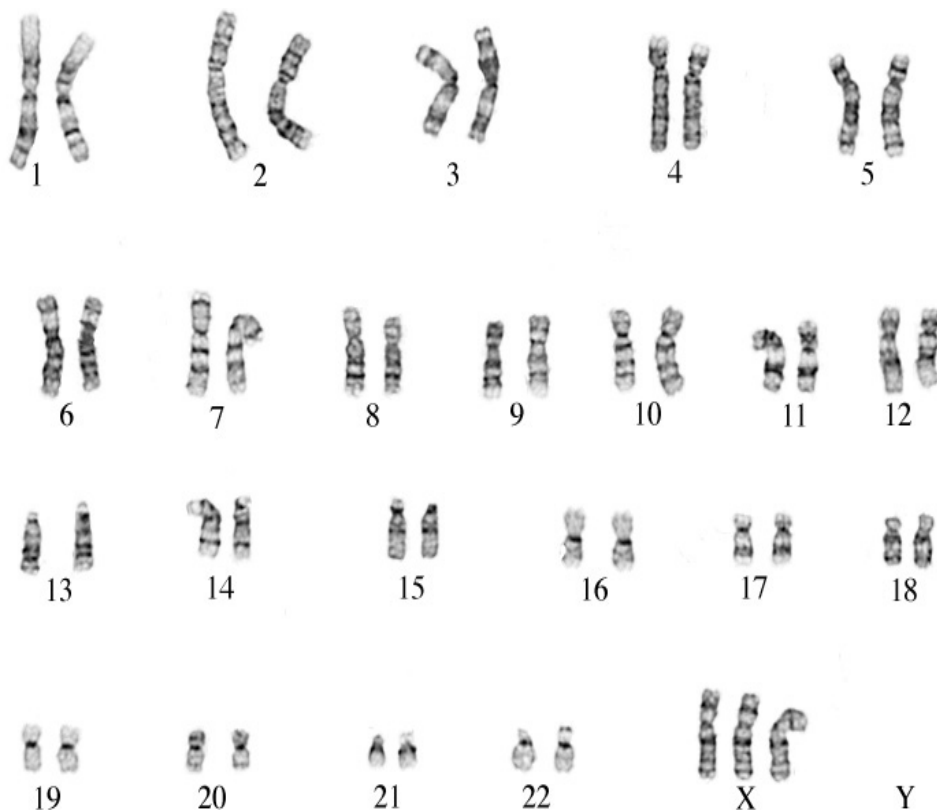


Figure 33 Caryotype du syndrome triplo X (38)

b) Anomalies de structure du chromosome X

X en anneau

Ce chromosome X en anneau s'est formé suite à une cassure au niveau des extrémités suivie d'une fusion du bras court et du bras long de ce même chromosome.

Nous nous retrouvons dans ce cas là face à une anomalie chromosomique dite en mosaïque. En effet, il y a coexistence de lignées cellulaires 45,X avec des lignées 46,X, r(X). Au niveau clinique, cela se traduit par un syndrome relativement proche du syndrome de Turner mais plus sévère car on observe un retard mental marqué.

Délétions de l'X

Les délétions situées sur le bras court de l'X amènent à un syndrome de Turner comme décrit précédemment.

En revanche, les délétions partielles concernant le bras long de l'X entraînent une insuffisance ovarienne.

Translocations X-autosomes

Les translocation X-autosomes sont des anomalies chromosomiques moins fréquentes que les délétions mais peuvent elles aussi être responsables d'une insuffisance ovarienne précoce. Cela dépend en effet des points de cassure au niveau du chromosome X, certaines régions du chromosome étant indispensables à une fonction ovarienne normale (bras long). Il s'agit de la région Xq26-q28 appelée POF1 et de la région Xq13.3-q21.1 appelée POF2.

Isochromosomes

Il s'agit là d'isochromosomes du bras long ou du bras court du chromosome X qui amènent à un syndrome de Turner comme décrit précédemment. (37)

c) Anomalies du chromosome Y

Très rarement, chez certaines femmes on retrouve la formule chromosomique 46,XY. Cette formule chromosomique est responsable d'une infertilité primaire chez la femme.

Un des gènes déterminant le sexe est le gène SRY (Sex-determining Region of Y chromosome). Il est situé au niveau du locus Yp11.31. (Figure 34)

Ce gène code pour une protéine appelée Facteur Déterminant des Testicules (FDT) qui est un facteur de transcription de la famille des protéines SOX. La synthèse de cette protéine active sa propre expression et celle des autres gènes impliqués dans la différenciation des gonades de l'embryon.

Dans cette situation, le gène SRY a subi une mutation dans 10 à 15% des cas. Le locus SRY peut avoir subi une délétion également dans 10 à 15% des cas ce qui peut expliquer la non différenciation des gonades. (Figure 35) La plupart du temps, ce gène SRY est intact et ce sont d'autres gènes impliqués dans la différenciation sexuelle qui ont subi une mutation. (30)

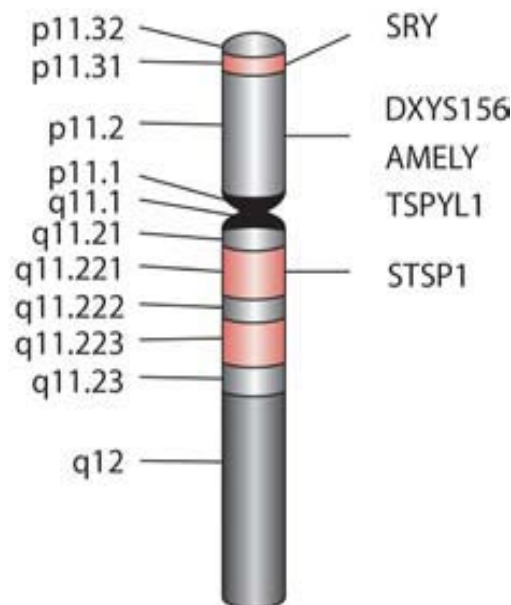


Figure 34 Localisation du gène SRY sur le chromosome Y (39)

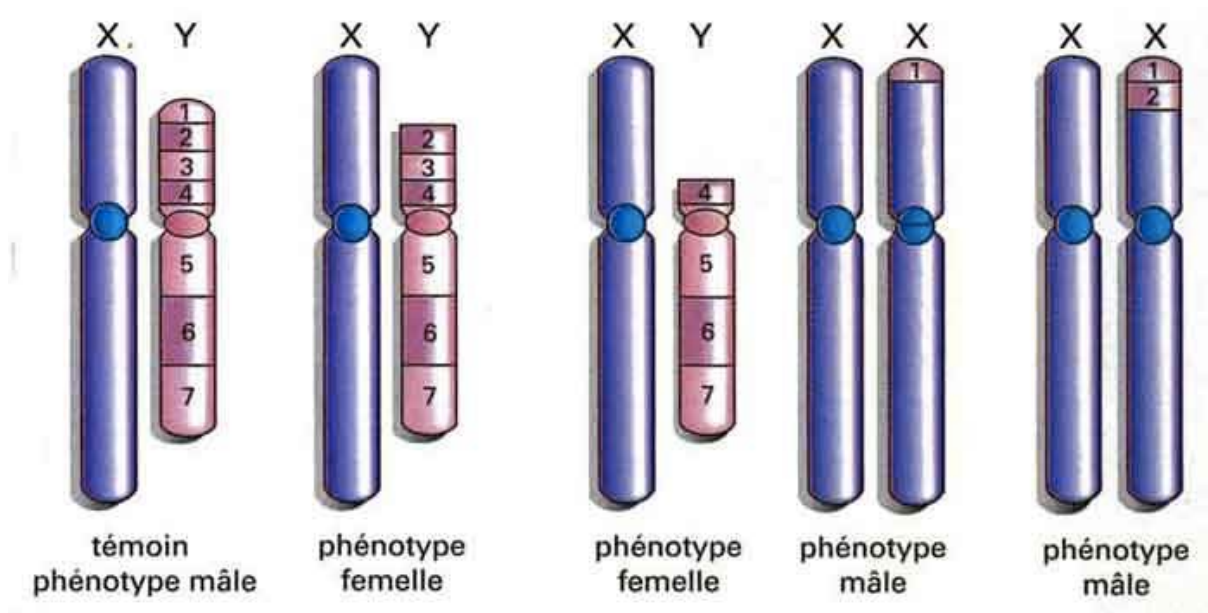


Figure 35 Anomalies chromosomiques sexuelles et phénotypes associés (40)

Isochromosome Y

Les isochromosomes du bras long du chromosome Y (avec perte du bras court) peuvent aussi être responsables d'une forme clinique de syndrome de Turner, avec dysgénésie gonadique et gonadoblastome dans certains cas. (30)

d) Mutations génétiques

Mutation du gène *FMR1* Xq27.3

(1) Description

Il s'agit là du syndrome de l'X fragile. Le syndrome de « l'X fragile » doit son nom au fait que la portion terminale du bras long du chromosome X des sujets atteints peut se casser au niveau du site fragile FRAXA lors de l'étude du caryotype. Le gène incriminé est le *FMR1* (Fragile Site Mental Retardation gene 1 ou FRAXA) et il est situé en Xq27.3. (Figure 36) (41)

En temps normal, son premier exon est constitué de moins de 60 triplets de nucléotides (CGG). Une pré-mutation du gène révèle une répétition de ces triplets comprise entre 60 et 200 et la mutation du gène comprend plus de 200 répétitions. (Figure 37)

La mutation de ce gène entraîne une non expression de celui-ci et donc un retard mental chez l'enfant.

On constate qu'un tiers des femmes pré-mutées souffre d'une insuffisance ovarienne précoce. On note également que 13 % des formes familiales d'insuffisance ovarienne et 5 % des formes sporadiques ont une mutation de *FMR1*. (37)

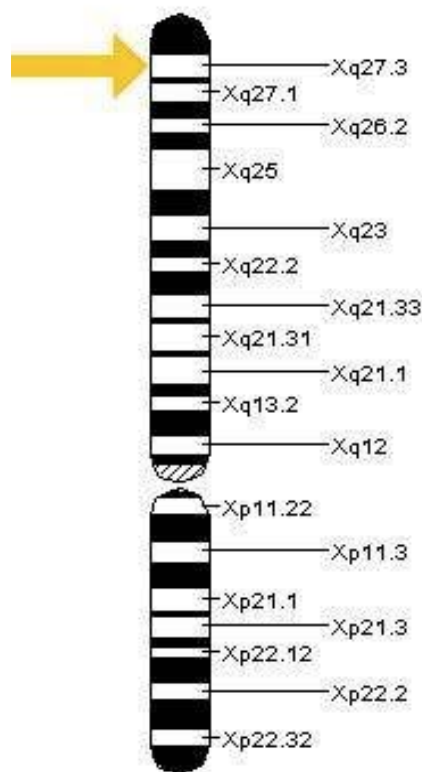


Figure 36 Localisation du gène *FMR1* Xq27.3 sur le chromosome X (42)

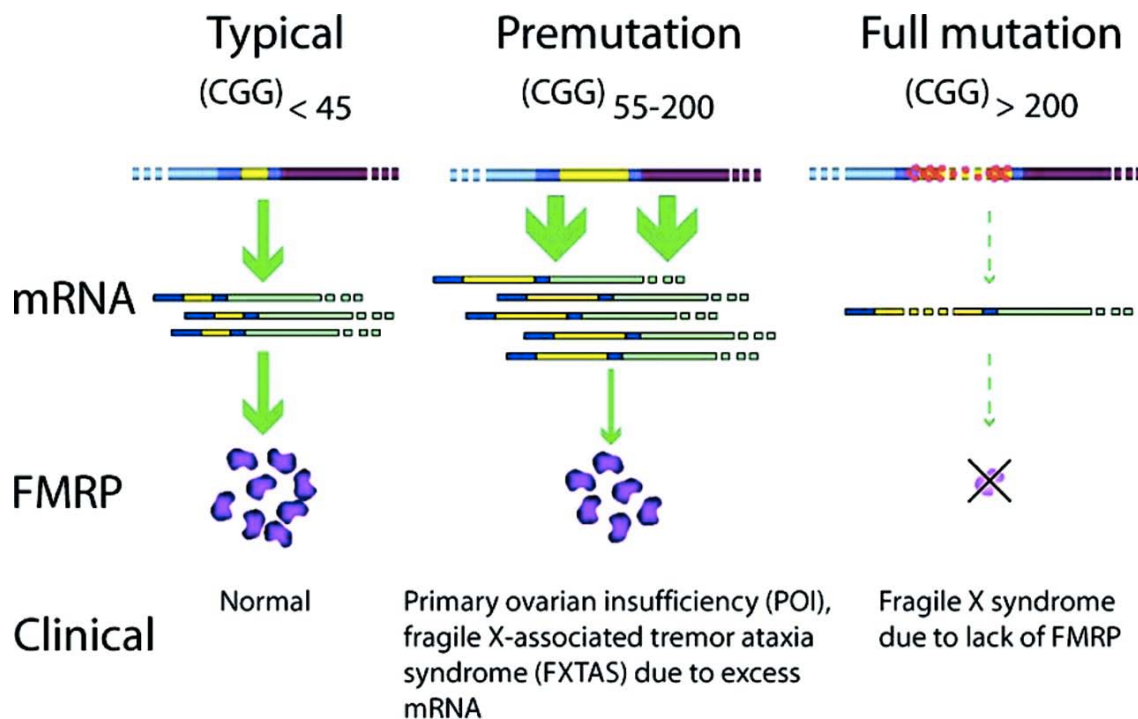


Figure 37 Expression du gène FMR1 et impact clinique (43)

Ce gène FMR1 code pour une protéine FMRP, son expression est importante dans le cerveau et les testicules. Cette protéine est retrouvée chez l'homme sain ou lors d'une pré-mutation, en revanche, celle-ci est absente lorsque la mutation est complète. (44) Cette protéine FMRP jouerait un rôle de chaperon d'ARNm, de modulateur de traduction et de transporteur ; elle exercerait un contrôle de la synthèse protéique synaptique au sein des épines dendritiques des cellules neuronales. (45) (Figure 37)

(2) Symptômes

Lorsque que la mutation est complète, cette anomalie s'exprime différemment, selon que l'on se trouve face à un homme ou une femme.

Chez le garçon, la déficience intellectuelle est constante. On observe un retard de développement, un retard de langage, des troubles du comportement et de l'attention. Parfois, on constate une dysmorphie faciale avec un visage allongé et des oreilles grandes et décollées ou encore une macro-orchidie post-pubertaire.

Chez la fille, la mutation n'entraîne pas de signe clinique dans environ 40% des cas. Les 60% restants souffrent d'une déficience intellectuelle qui reste cependant moindre par rapport à celle des garçons. On observe parfois uniquement des troubles relationnels et comportementaux.

En ce qui concerne la pré-mutation, celle-ci ne s'accompagne pas de déficience intellectuelle, en revanche, elle peut entraîner chez l'homme un syndrome neurodégénératif (FXTAS : Fragile X Tremor Ataxia Syndrome) avec ataxie cérébelleuse, tremblement d'intention, atteinte cognitive et syndrome parkinsonien. Ce risque augmente avec la taille de la prémutation et l'âge de l'individu.

Chez la femme, on observe un risque d'insuffisance ovarienne prématurée (FXPOI : Fragile X Premature Ovarian Failure). Le risque de syndrome neurodégénératif existe aussi, en revanche beaucoup moins fréquent que chez l'homme. (Figure 38)

Cette insuffisance ovarienne prématurée peut donc entraîner une infertilité ou une fertilité réduite, des règles irrégulières voire absentes, ou encore une « ménopause précoce » (arrêt des règles avant l'âge de 40 ans).

Il ne s'agit pas réellement d'une ménopause car leurs follicules peuvent encore libérer des ovules et donc entamer une grossesse alors que la femme ménopausée n'a plus de follicules. Chez la femme atteinte d'insuffisance ovarienne prématurée, on peut observer un retour des cycles menstruels, ce qui n'est pas le cas chez les femmes ménopausées. (44)

Type de mutation	Nombre de répétitions CGG	Risque d'expansion en mutation complète si transmission maternelle	Signes cliniques	
			Hommes	Femmes
Prémutation	$55 \leq X \leq 69$	< 6 %	Risque de FXTAS	Risque de POF et FXTAS
	$70 \leq X \leq 89$	30 à 60 %		
	$90 \leq X \leq 99$	80 %		
	$100 \leq X \leq 200$	> 90 %		
Mutation complète	> 200	100 %	Déficience mentale = 100 %	Déficience mentale = 50 % Intelligence normale = 50 %

Figure 38 Pré-mutation et mutation complète dans le gène FMR1 (45)

(3) Epidémiologie

Sa prévalence est de 1/4 000 chez les garçons. Il représente 2 à 3 % des déficits intellectuels et environ 20 % des formes de déficience mentale liées au sexe.

On estime que 1,3 % des femmes sont conductrices (porteuses de la prémutation ou de la mutation complète).

Environ 20 à 25% des femmes porteuses de la prémutation FMR1 sont atteintes d'une insuffisance ovarienne prématurée. Celles-ci sont notamment ménopausées cinq ans plus tôt que les femmes non porteuses de la prémutation. (45)

Mutation du gène BMP15

Ce gène BMP15 (Bone Morphogenetic Protein 15) est un facteur de transcription situé en Xp11.2. (Figure 39)

La mutation de ce gène serait à l'origine d'une insuffisance ovarienne précoce. Il code pour une pré-proprotéine de la super famille des TGF (Transforming Growth Factor). BMP15 joue un rôle dans la croissance folliculaire, le développement ovocytaire et la prévention de l'apoptose. La mutation de ce facteur à l'état hétérozygote a été découverte chez deux sœurs atteintes d'IOP présentant une aménorrhée primaire, le père était porteur hétérozygote et la mère était porteuse de l'allèle sauvage. La mutation de ce facteur à l'état homozygote a été étudiée chez des brebis et est responsable d'infertilité, par blocage de la maturation folliculaire. Au contraire, les brebis hétérozygotes superovulent avec une fréquence importante de grossesses multiples. On note une courte période de fertilité accrue conduisant à une probabilité augmentée de grossesses multiples et à un épuisement rapide de la réserve ovarienne. Récemment, plusieurs cas de variants de BMP15 ont été identifiés dans des cas d'aménorrhées secondaires. En outre, les suppressions et mutations dans la région codante de BMP-15 ont été identifiées chez certaines mères de jumeaux dizygotes. (46)

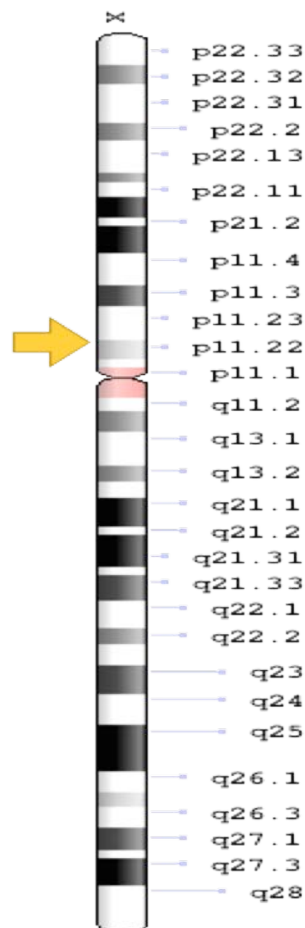


Figure 39 Localisation du gène BMP15 sur le chromosome (47)

e) Identification de nouveaux gènes

Au niveau des autosomes, on retrouve le gène du récepteur à la FSH (RFSH) situé en 2p21 et sa mutation est responsable d'une résistance ovarienne à la FSH avec arrêt de maturation du follicule chez les femmes. Le premier cas décrit était celui d'une famille finlandaise. Depuis, 9 mutations inactivatrices du gène du RFSH ont été décrites. Dans tous les cas, les patientes atteintes ont une aménorrhée primaire ou une aménorrhée primosecondaire. (48)

Le gène ATM localisé en 11q22.3 est lui-aussi impliqué dans la fertilité et lorsqu'il subit des anomalies, il est responsable d'une maladie rare : l'ataxie-télangiectasie. Une mutation de ce gène entraîne chez les patientes une IOP (insuffisance ovarienne prématurée) primaire avec, à la biopsie ovarienne, l'absence de follicules primordiaux. Si le produit du gène ATM n'est nécessaire ni à la migration ni aux divisions des cellules germinales primordiales, il est indispensable dans les premiers stades de la méiose. (49)

Le gène GALT (galactosidase-1-phosphate uridyl transférase), situé en 9p13.3, est responsable lorsqu'il est muté, d'une maladie rare : la galactosémie. Le déficit enzymatique en GALT est responsable d'une accumulation intracellulaire, dans différents tissus, du galactose et de ses métabolites. 75 à 96 % des patientes homozygotes vont développer une IOP. Elle peut se présenter comme une aménorrhée primaire avec impubérisme ou survenir à un âge plus tardif de la vie. Au niveau de l'ovaire, l'accumulation du galactose ou de ses métabolites activerait l'apoptose. (49)

On retrouve encore le gène AIRE, situé sur le chromosome 21 en q22.3. La mutation de ce gène entraîne une polyendocrinopathie auto-immune de type 1 ou APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy) qui est une pathologie autosomique récessive qui associe une pathologie auto-immune atteignant les tissus glandulaires de façon préférentielle, une candidose chronique et une dystrophie ectodermique. 60% des patientes atteintes présente une IOP. Chez ces patientes, il existe une infiltration lympho-plasmocytaire affectant les cellules de la stéroïdogénèse et prédominant sur les follicules matures. (50)

La protéine GDF9 fait partie, comme BMP15, de la famille du TGF β . Ces deux facteurs sont impliqués dans les communications entre l'ovocyte et le follicule. GDF9 est sécrété par les ovocytes. Les souris transgéniques invalidées pour GDF9 sont infertiles avec un blocage de la folliculogénèse au stade de follicule primaire. Il n'y a, chez ces souris, ni prolifération ni différenciation des cellules de la granulosa. Deux études n'avaient retrouvé aucune mutation de GDF9 ou de son récepteur dans l'espèce humaine. Deux études viennent de mettre en évidence pour la première fois, une anomalie du gène GDF9 situé en 5q31.1. (51)

Le gène FOXL2 localisé en 3q23, est responsable du syndrome blépharophimosis-ptosis-épicanthus inversus (BPES) lorsque celui-ci subit une mutation. Deux types de BPES ont été mis en évidence, le type I touchant les femmes et se caractérisant par l'association du syndrome oculaire à une IOP se présentant comme une aménorrhée primaire ou secondaire. Le type II, lui, touche aussi bien les hommes que les femmes, cependant, les hommes ont une fertilité normale et ne présentent que les anomalies oculaires. Ce gène

code pour une protéine de 376 acides aminés. Elle est composée d'un domaine Forkhead, de 110 acides aminés, liant l'ADN et d'un domaine polyalanine de 14 résidus en C-terminal. L'expression somatique précoce de FOXL2 lors du développement ovarien et à l'âge adulte suggère un double rôle : dans la différenciation des cellules somatiques puis dans le maintien de la fonction ovarienne. FOXL2 est donc un gène nécessaire à la mise en place et au maintien du fonctionnement ovarien.

Depuis la découverte du gène FOXL2 en 2001, de nombreuses mutations ont été décrites à travers le monde. Plus de 125 mutations de FOXL2 ont été retrouvées chez des patients avec BPES de type I et II.(52)

Ces dernières années, différentes anomalies géniques ont été décrites dans des cas d'IOPs. Ces découvertes récentes permettent de mieux comprendre les mécanismes intra-ovariens qui régulent l'entrée en croissance des follicules et leur dégénérescence. Cependant, à ce jour, de nombreux cas d'IOPs restent inexpliqués. Les études de cas familiaux devraient permettre de préciser de nouvelles régions du génome impliquées dans les insuffisances ovariennes prématurées.

3. Anomalies chromosomiques et infertilité chez l'homme

a) *Le spermogramme et ses interprétations*

Il existe un lien étroit entre la numération des spermatozoïdes chez un homme et l'incidence des anomalies chromosomiques. En effet, celle-ci est 10 à 15 fois plus élevée chez les hommes souffrant de problèmes de fertilité par rapport à la population générale.

(1) Définitions

Le spermogramme est un examen réalisé en première intention chez l'homme lorsqu'il y a des troubles de la fertilité. Celui-ci est réalisé sur un échantillon de sperme. Le recueil de sperme doit être réalisé au laboratoire dans l'idéal, de manière à ce que l'interprétation soit la plus fiable possible. En effet, celui-ci doit être traité dans les plus brefs délais. Ce spermogramme permet d'analyser différents paramètres comme le nombre de spermatozoïdes, la viscosité du sperme, le pH (potentiel Hydrogène), le volume, la motilité des spermatozoïdes, la morphologie des spermatozoïdes, la vitalité ainsi que d'autres paramètres comme la présence de cellules etc. En résumé, le spermogramme doit être réalisé après 3 à 5 jours d'abstinence, au laboratoire et 30 minutes après éjaculation. (Figure 40) (53)

L'azoospermie est une absence totale de spermatozoïdes dans l'éjaculat. Cette azoospermie peut être soit excrétoire, dans ce cas là, les spermatozoïdes sont normaux mais ne migrent pas vers les vésicules séminales à cause d'une obstruction des canaux déférents ou des épидидymes. Une désobstruction des canaux peut régler le problème dans la plupart des cas. Cette azoospermie peut à l'inverse être sécrétoire, dans ce cas là, la formation des spermatozoïdes est insuffisante ou impossible. Une biopsie testiculaire permet de mettre en évidence cette azoospermie sécrétoire.

On parle d'oligospermie ou d'oligozoospermie lorsque le nombre de spermatozoïdes présent dans le sperme est anormalement bas et notamment inférieur à vingt millions par millilitre. En temps normal, nous retrouvons entre quarante et deux cent millions de spermatozoïdes par millilitre.

L'asthénospermie ou asthénozoospermie est évoquée lorsque les spermatozoïdes présents dans le sperme sont peu mobiles. Cette perte de mobilité est due en général à des déformations des spermatozoïdes qui les empêchent de se mouvoir normalement.

Parfois, nous pouvons assister à une association de ces troubles chez un même homme comme par exemple une oligo-asthénospermie, qui signifie donc que le nombre de spermatozoïdes est faible et que leur mobilité est réduite.

La nécrospERMIE ou nécrozoospermie renseigne la quantité de spermatozoïdes mort pendant une période donnée. On parle de nécrospERMIE si ce taux dépasse 30%.

La tératospermie est évoquée lorsque plus de 50% des spermatozoïdes ne sont pas normalement conformés lors de la réalisation du spermogramme (spermatozoïdes à deux têtes ou deux ou plusieurs flagelles, absence de flagelle etc.).

L'oligo-asthÉno-térato-spermie est donc un trouble de la fertilité associant un nombre faible de spermatozoïdes (inférieur à vingt millions par millilitre), une mobilité anormale et des spermatozoïdes anormalement conformés (OATS).

On évoque une hypospermie lorsque le volume de l'éjaculat est inférieur à 2 millilitres et d'hyperspermie lorsque celui-ci est supérieur à 6 millilitres.

Un spermogramme seul ne permet pas d'affirmer la présence d'un problème de fertilité, en effet, il faudra s'appuyer sur 3 examens réalisés à quelques semaines d'intervalle afin d'avoir un résultat précis et concret. La spermatogenèse peut en effet être altérée par différents facteurs (fièvre, infections, stress...). Ces examens doivent être réalisés par le même technicien pour permettre une bonne reproductibilité. (53)

Volume	Supérieur ou égal à 2,0 ml
PH	Entre 7,2 et 8,0
Concentration des spermatozoïdes	Supérieure ou égale à 20 x 10 ⁶ /ml
Nombre total des spermatozoïdes	Supérieur ou égal à 40 x 10 ⁶ /ml
Mobilité (1 heure après l'éjaculation)	Supérieure ou égale à 50% mobilité progressive
Mobilité (3 heures après l'éjaculation)	Supérieure ou égale à 30% mobilité progressive
Morphologie	Supérieure ou égale à 50% de morphologie normale
Vitalité	Supérieure ou égale à 75% de spermatozoïdes vivants
Leucocytes	Inférieur à 10 ⁶ /ml i
Zinc	4-14 µmol/éjaculat
Fructose	25-103,9 µmol/éjaculat
Carnitine	0,8-2,85 µmol/éjaculat

Figure 40 Tableau résumÉ des valeurs normales d'un spermogramme (53)

b) Anomalies chromosomiques

Syndrome de Klinefelter

(1) Description

Le syndrome de Klinefelter est donc une anomalie chromosomique s'exprimant différemment chez les hommes, néanmoins, le problème de fertilité est toujours présent. C'est un syndrome qui n'est pas si rare car 1 homme sur 600 en est atteint.

Il s'agit d'une anomalie de nombre, en effet, on retrouve un chromosome X en plus. La formule chromosomique ne s'écrit plus 46,XY mais bien 47,XXY (Figure 41). Ce chromosome supplémentaire peut provenir aussi bien du père que de la mère. Il s'agit d'une anomalie chromosomique homogène dans la plupart des cas. Il peut y avoir des cas (10 à 20%) où cette anomalie n'est présente que dans certaines lignées cellulaires, on parle donc d'une anomalie chromosomique dite en mosaïque. Dans ce cas là, l'anomalie s'est produite lors de la division de cellules de l'œuf déjà fécondé, le phénotype est donc moins marqué. (54)

(2) Symptômes

Au niveau phénotypique, les différences sont peu visibles avant la puberté. A partir de la puberté, on constate un développement d'une ou des deux glandes mammaires, on parle de gynécomastie. Au niveau de la dentition, on remarque que la pulpe dentaire est très développée et que l'émail est fin, ce qui augmente le risque de caries. On observe également un hypogonadisme, des testicules de petite taille, en revanche, le pénis a une taille relativement normale. La pilosité ne se développe pas comme elle le devrait. Leur taille générale est légèrement supérieure à la moyenne. On peut notamment observer l'apparition d'une ostéoporose précoce chez ces individus. Dans certains cas où le phénotype est moins marqué, la découverte de ce syndrome n'a pas lieu au moment de la puberté mais lorsque le couple consulte pour des problèmes de fertilité.

Les hommes atteints de ce syndrome n'ont pas de déficit intellectuel mais on peut observer un retard dans l'apprentissage de la lecture, la marche, le langage etc.

A l'âge adulte, on observe un important problème de fertilité chez ces hommes, avec une absence quasi complète des spermatozoïdes que l'on appelle azoospermie. Sinon il s'agit d'une oligozoospermie sévère. (54)

(3) Traitements

Tous ces symptômes peuvent s'expliquer par le fait que la testostérone sécrétée en grande quantité chez l'homme au moment de la puberté en temps normal, est ici insuffisante, voire en diminution. Cette hormone est normalement responsable du développement des caractères sexuels secondaires. Le manque de sécrétion de cette hormone entraîne une atrophie des tubes séminifères et donc une infertilité.

La cause de cette insuffisance de sécrétion de testostérone est encore mal connue.

Etant donné que la testostérone est insuffisamment sécrétée, le traitement consiste en l'administration de testostérone exogène au moment de la puberté. Cela permet de limiter la survenue de ces symptômes. Ce traitement sera poursuivi à l'âge adulte, afin d'éviter, entre autres, les problèmes d'ostéoporose. Cette testostérone peut être administrée soit par voie orale sous forme de comprimés, ou par injections ou encore sous forme de gel ou de patchs. Elle permettra aux hommes d'acquérir une certaine pilosité, une voix grave, une musculature... Etant donné qu'il s'agit d'une anomalie chromosomique, la testostérone administrée ne permet pas de pallier à ce problème d'infertilité.

Il s'agit d'un accident génétique, c'est-à-dire que les parents ne sont pas porteurs de l'anomalie et n'ont pas plus de risques que les autres couples en ce qui concerne un enfant futur. (54)

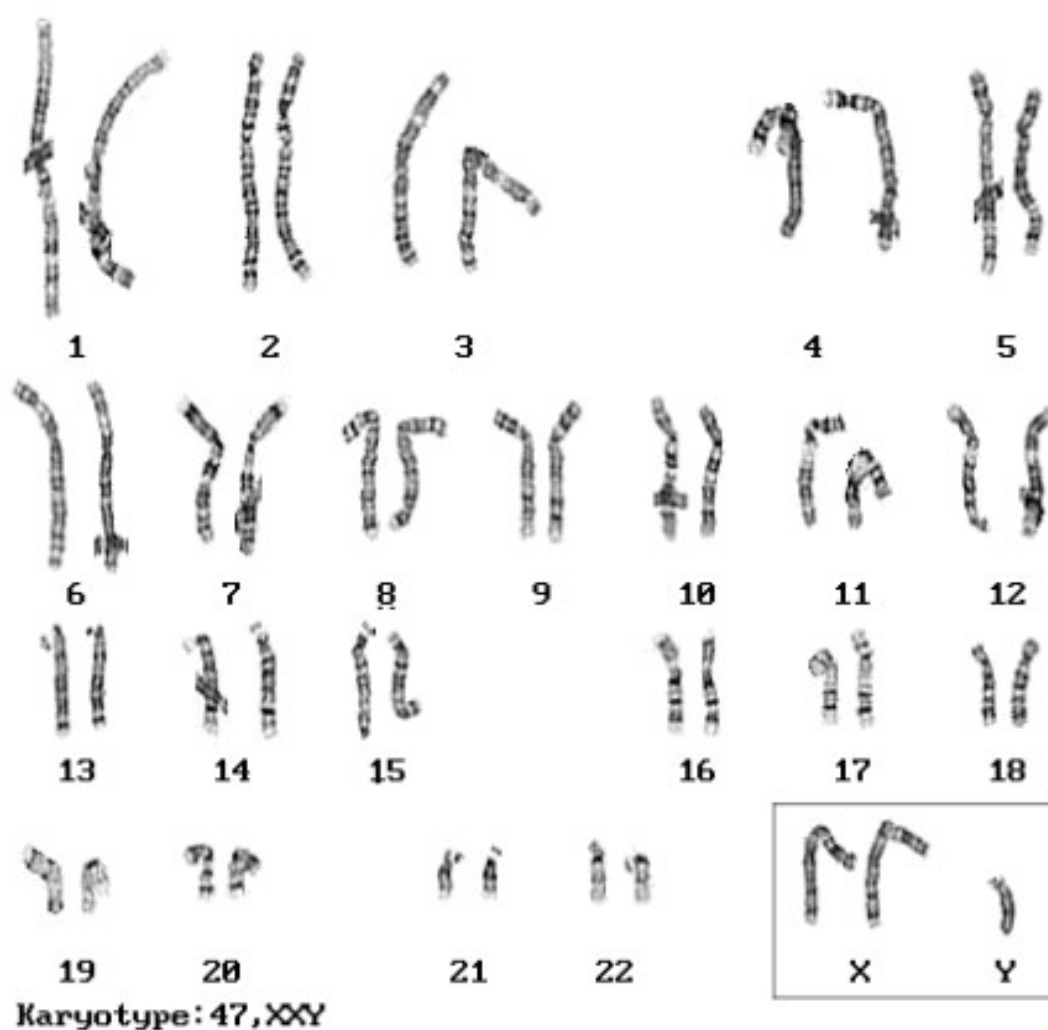


Figure 41 Caryotype d'un syndrome de Klinefelter (55)

Dans ce cas là, l'Assistance Médicale à Procréation (AMP) est envisageable si le couple souhaite avoir des enfants. L'équipe va rechercher des spermatozoïdes chez l'homme par biopsie ou ponction testiculaire s'il y en a et procéder à une fécondation in vitro par injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (FIV-ICSI). S'il n'y a pas de spermatozoïdes, le couple peut faire appel au don de sperme ou à l'adoption. (54)

Microdélétions du chromosome Y

Au niveau du bras long du chromosome Y (Yq), on retrouve trois régions qui ont une importance primordiale dans la fertilité chez un homme. Ces régions comprennent de nombreux gènes qui sont impliqués dans la spermatogenèse. Elles se nomment AZFa, AZFb, AZFc (Azoospermia Factor) (Figure 42). Des délétions au niveau de ces régions entraînent donc une infertilité plus ou moins marquée en fonction de leurs localisations.

En effet, une délétion complète de la zone AZFa entraîne un syndrome appelé Sertoli cell only, qui comprend une absence de cellules germinales et donc une azoospermie. L'azoospermie signifie donc qu'il n'y a pas de spermatozoïdes dans l'éjaculat.

La délétion complète de la zone AZFb entraîne une azoospermie avec arrêt de la spermatogenèse au stade pachytène.

Une délétion de la zone AZFc entraîne différents phénotypes allant de l'oligospermie à l'azoospermie. Plusieurs études ont démontré que cette délétion entraîne une évolution négative de la fertilité car des patients souffrant d'une oligospermie ont présenté une azoospermie avec le temps.

On peut retrouver quelques spermatozoïdes dans l'éjaculat ou dans une biopsie testiculaire en cas de délétion partielle de la zone AZFb ou de délétion de la zone AZFc.

Les microdélétions du chromosome Y sont des anomalies qui apparaissent de novo la plupart du temps étant donné le faible nombre de conception spontanée. Néanmoins, on peut observer une transmission directe de l'anomalie paternelle à son fils lors d'une FIV-ICSI. Cette anomalie touche environ un homme sur 2500.

En dehors de cette infertilité, nous n'observons pas d'autres signes cliniques, ce sont des hommes qui sont en bonne santé.

Le diagnostic est posé après réalisation d'un caryotype avec amplification des gènes impliqués (PCR).

Les couples concernés par cette anomalie chromosomique peuvent donc bénéficier d'une assistance médicale à procréation après recueil de spermatozoïdes éjaculés ou testiculaires. Si nous sommes face à une azoospermie, le couple pourra alors bénéficier de l'AMP avec sperme de donneur ou alors se projeter dans l'adoption. (56)

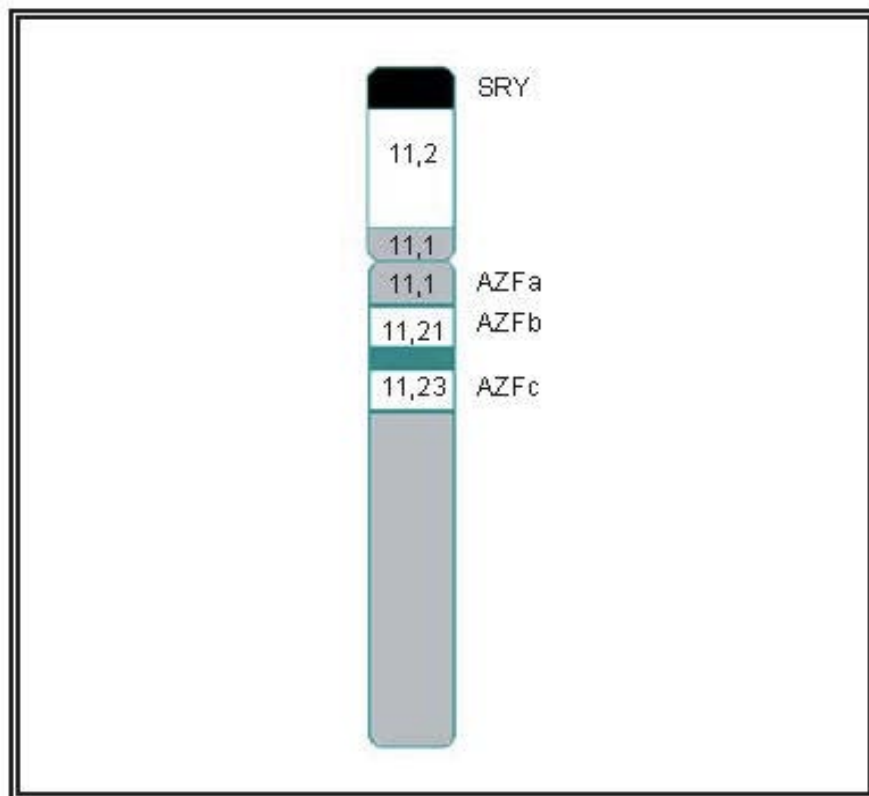


Figure 42 Localisation des zones AZF sur le chromosome Y (57)

c) *Mutations génétiques et infertilité chez l'homme*

Mutation du gène CFTR

(1) Description

Ce gène CFTR situé en 7q31.2 (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) code pour une protéine transmembranaire qui est un canal chlorure régulé par l'AMPc (Adénosine MonoPhosphate Cyclique). Ce gène CFTR est souvent victime d'une mutation qui aujourd'hui est parfaitement identifiée. Il s'agit de la F508del, une délétion d'une phénylalanine en position 508 de la protéine. Il s'agit de la mutation la plus fréquemment retrouvée (70%), bien qu'il en existe beaucoup d'autres au niveau de ce gène (environ 1800 répertoriées). Les mutations au niveau de ce gène varient en fonction des origines ethniques et géographiques des patients. (Figure 43)

Les 1800 mutations de ce gène, qui sont essentiellement des mutations ponctuelles, ont pu être réparties en cinq classes selon l'impact qu'elles produisent sur la fonction de la protéine :

Les mutations de classe 1 sont des mutations non sens ou des délétions/insertions, plus rarement de grande délétions conduisant à une absence d'expression de la protéine CFTR à la surface de la membrane apicale des cellules épithéliales.

Les mutations de classe 2 conduisent à des anomalies de repliement et de trafic intracellulaire de la protéine (la mutation F508del appartient à la classe 2).

Les mutations de classe 3 impactent la régulation de la protéine CFTR et sont souvent des mutations faux sens situées au niveau des domaines NBF (Nucleotide Binding Fold) où se lie l'ATP.

Les mutations de classe 4 sont des mutations faux sens situées dans le canal transmembranaire et ces mutants affectent la conductance du canal CFTR.

Les mutations de classe 5 correspondent à des anomalies moléculaires qui affectent la transcription. Elles diminuent quantitativement la quantité de transcrits normalement exprimés et donc in fine la quantité de protéine CFTR exprimée à la membrane. (58)

(2) Symptômes

Lorsque la mutation F508del est à l'état homozygote, cela entraîne une maladie appelée la mucoviscidose. Cette maladie touche principalement les voies respiratoires et digestives. Les glandes exocrines séreuses et à sécrétions muqueuses sont touchées, ce qui entraîne une accumulation anormale de sécrétions épaisses dans les voies respiratoires et digestives.

Environ une personne sur 4000 est touchée par la mucoviscidose en France. Le traitement reste symptomatique. Le gène concerné est situé en 7q31.2, comporte 27 exons et code pour cette protéine CFTR qui régule les flux d'eau et de sel au travers des membranes cellulaires. Cette accumulation de mucus au niveau des bronches favorise les infections par des bactéries opportunistes (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Haemophilus influenzae*) ce qui entraîne une réponse inflammatoire exagérée. Cette inflammation va devenir chronique et entraîne la destruction de tissus pulmonaires. (59)

Cette maladie entraîne également des problèmes de fertilité. En effet, on observe une agénésie bilatérale voire unilatérale des canaux déférents. Ces canaux prennent naissance au niveau des testicules et permettent le transfert des spermatozoïdes jusqu'à la prostate (Figure 44). Cela entraîne donc une azoospermie excrétoire obstructive ou bien une oligospermie dans 98% des cas. La fonction sexuelle et les spermatozoïdes sont toutefois normaux. (58)

Chez une femme, la mucoviscidose peut également entraîner des problèmes pour procréer. Cela peut être dû à un épaissement de la glaire cervicale qui normalement amène les spermatozoïdes vers l'utérus, ou encore dû à des cycles anovulatoires, une aménorrhée secondaire, liée à une dénutrition, la présence de polypes au niveau du col utérin.

Tout cela reste hypothétique dans la mesure où nous n'avons pas beaucoup de recul sur la maladie étant donné l'augmentation récente de l'espérance de vie des personnes atteintes. Les femmes peuvent quand même concevoir, à l'inverse des hommes et doivent donc bénéficier d'une contraception. L'AMP peut donc avoir son intérêt dans certains cas mais pas tout le temps. (60)

(3) Transmission

La mucoviscidose est une maladie récessive qui touche les deux sexes de la même façon. Environ deux millions de personnes sont porteuses saines en France. On est porteur sain lorsqu'un gène est sain et l'autre est muté. Lorsque les deux parents sont porteurs sains, l'enfant a un risque sur quatre d'exprimer la maladie (il a hérité des gènes mutés de son père et de sa mère). Dans un cas sur quatre, l'enfant peut hériter des deux gènes sains de ses parents et ne sera donc pas porteur de l'anomalie. Il peut également être porteur sain dans deux cas sur quatre, il hérite soit du gène muté de son père et du gène sain de sa mère ou inversement (Figure 45).

Lorsque l'on est porteur sain, la plupart du temps on ne le sait pas car on ne souffre d'aucun symptôme et on ne déclare pas la maladie. On peut le découvrir lorsque l'on apprend que son enfant est atteint de la mucoviscidose. (58)

(4) Traitements

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif de la mucoviscidose. Il s'agit d'une prise en charge symptomatique, en particulier de l'insuffisance respiratoire. La prise en charge de l'atteinte respiratoire a deux objectifs principaux : améliorer la clairance muco-ciliaire et réduire l'infection bactérienne pulmonaire. Elle utilise une kinésithérapie respiratoire, une antibiothérapie, des traitements par des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires et fluidifiants mucolytiques. Une greffe pulmonaire ou cœur-poumon peut être envisagée dans certains cas. L'espérance de vie d'une personne atteinte par la maladie est de 47 ans en moyenne aujourd'hui. (59)

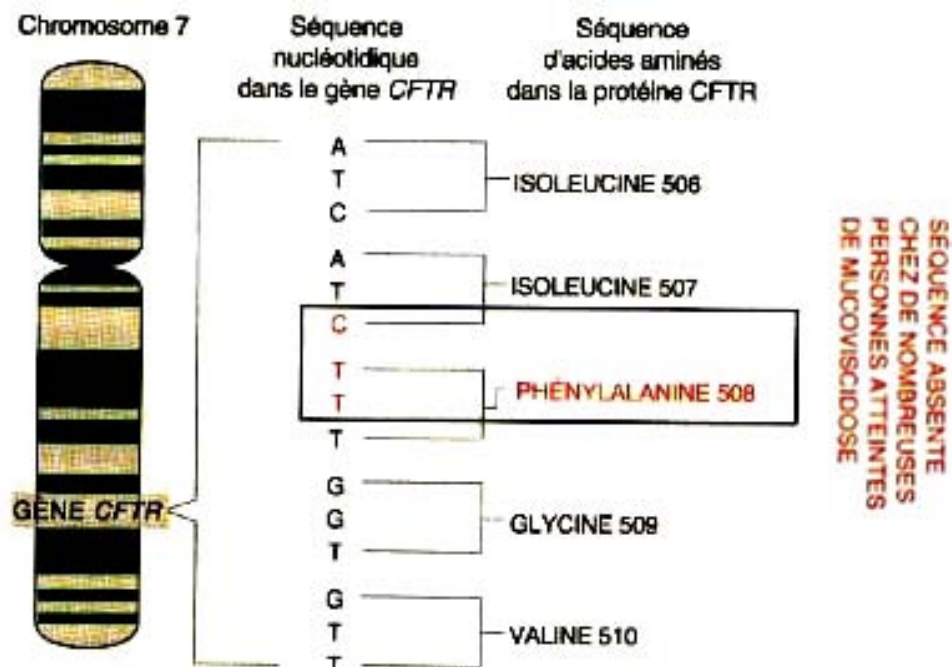


Figure 43 Localisation du gène CFTR et délétion de l'acide aminé (61)

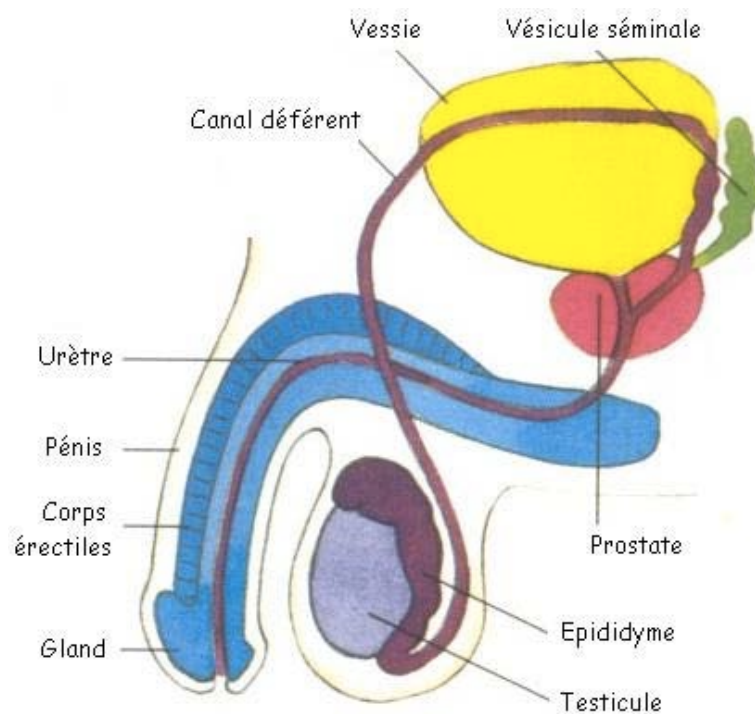


Figure 44 Vue interne de l'appareil génital de l'homme (61)

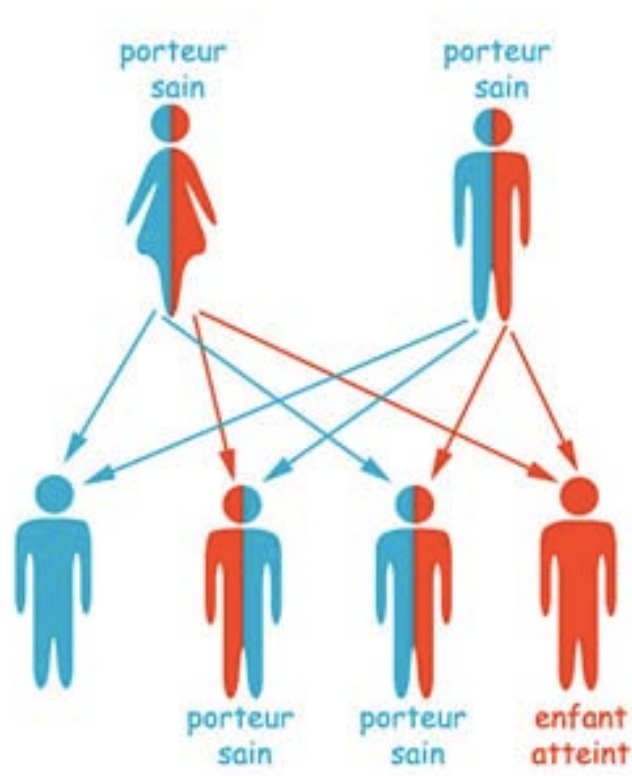


Figure 45 Transmission de la mucoviscidose (62)

d) Identification de nouveaux gènes

L'utilisation des nouvelles techniques de génotypage pangénomique a récemment permis d'impliquer de nouveaux gènes dans des phénotypes spécifiques d'infertilité masculine. Le caryotype et la recherche de microdélétions du chromosome Y et des mutations CFTR permettent d'établir le diagnostic dans moins de 5% des cas, tous phénotypes confondus. Ce pourcentage démontre clairement l'implication probable d'autres gènes encore inconnus dans les différents phénotypes d'infertilité masculine. On estime qu'entre 1500 et 2000 gènes interviennent dans le contrôle de la spermatogenèse, parmi lesquels 300 à 600 sont spécifiquement exprimés dans les cellules germinales masculines. On s'attend donc logiquement à ce que des anomalies de ces gènes perturbent la fertilité masculine. Des processus épigénétiques touchant notamment l'expression des microARN (miARN) sont également en cause dans une part croissante des infertilités.

La découverte de nouveaux gènes impliqués dans l'infertilité masculine est primordiale pour une meilleure compréhension de cette pathologie et pour l'identification des acteurs moléculaires intervenant aux différentes étapes de la spermatogenèse. Elle peut conduire à améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients infertiles.(63)

Très récemment, l'origine génétique de deux formes de tératozoospermies sévères (anomalies morphologiques du spermatozoïde) a été identifiée. Chez les patients atteints, les spermatozoïdes sont soit macrocéphales, soit présentent une tête ronde sans acrosome (globozoospermie).(64)

Le gène codant pour la kinase C Aurora (AURKC) est à ce jour le seul dont les mutations ont été identifiées chez les individus présentant une infertilité primaire caractérisée par une tératozoospermie avec 100% de spermatozoïdes macrocéphales. La très grande majorité des spermatozoïdes de ces patients se caractérisent par une augmentation d'un facteur 3 à 4 du volume de la tête et plusieurs flagelles. Une même mutation homozygote sur le gène AURKC (c.144delC) a été identifiée chez 14 patients nord-africains. Le gène AURKC code pour une sérine/thréonine kinase appartenant à la famille Aurora, exprimée préférentiellement dans les testicules et impliquée dans la ségrégation des chromosomes et la division cellulaire lors de la méiose. La mutation initiale (c.144delC) dans le domaine kinase induit la production d'une protéine tronquée non fonctionnelle : dans ces conditions il y a un arrêt de la ségrégation des chromosomes durant la méiose et de la cytokinèse. Il en résulte des spermatozoïdes tétraploïdes.

La prévalence de la mutation c.144delC dans la population générale nord-africaine est de 1/50, soit une fréquence de la maladie dans la population magrébine de l'ordre de 1/10 000. Cette mutation n'est pas retrouvée si la proportion de spermatozoïdes macrocéphales est inférieure à 80%. Elle n'a pas été retrouvée non plus chez des patients d'origine française. Une étude en cours indique qu'une autre mutation récurrente du gène AURKC serait responsable de la majorité des cas observés chez des patients d'origine européenne.

En revanche, les patients porteurs de la mutation AURKC ne sont pas éligibles aux techniques d'AMP en raison des échecs liés au contenu polyploïde des spermatozoïdes.(65)

La globozoocéphalie désigne des spermatozoïdes dont les têtes sont globuleuses et dépourvues d'acrosome. Il existe différents degrés de globozoocéphalie selon la proportion de spermatozoïdes dépourvus d'acrosomes. A partir d'une cohorte de patients tunisiens présentant un tableau clinique de globozoocéphalie avec 100% de spermatozoïdes dépourvus d'acrosome, la stratégie de cartographie d'homozygotie a permis d'identifier une région d'intérêt contenant le gène DPY19L2 exprimé principalement dans les testicules. Une délétion totale du gène DPY19L2 était présente chez 15 des 20 patients analysés.(66)

La délétion du gène DPY19L2 est aujourd'hui l'anomalie génétique responsable de la très grande majorité des cas de globozoospermie. La fréquence de la délétion hétérozygote est estimée à environ 1/220 dans la population générale, soit une fréquence de la maladie proche de 1/200 000 alors que l'incidence de la globozoospermie est estimée à moins de 1/‰ chez les hommes infertiles. Il semble donc que d'autres gènes puissent être impliqués dans ce phénotype et, notamment, les différents gènes codant pour des protéines partenaires de DPY19L2. Chez l'homme, la fonction du gène DPY19L2 était jusqu'alors mal connue. Il semblerait que l'absence de la protéine DPY19L2 pourrait rendre compte de l'absence d'acrosome et de l'incapacité des spermatozoïdes des patients globozoocéphales à achever l'élongation de leur tête spermatique.

La fécondation in vitro par ICSI (intracytoplasmic sperm injection) n'est pas contre-indiquée chez les patients ayant des spermatozoïdes globozoocéphales. En effet, le taux

d'aneuploïdie dans les spermatozoïdes globozoocéphales n'est pas augmenté. Cependant, le succès des tentatives d'ICSI qui ont été décrites est très rare du fait du très faible pouvoir fécondant de ces spermatozoïdes.(67)

Le chromosome X porte le gène du récepteur aux androgènes localisé sur le bras long (Xq11-12). Ce gène (AR) est étroitement lié au développement de la sphère génitale masculine et à la spermatogenèse à partir de la puberté.

D'autre part le gène du récepteur à la progestérone ainsi que le gène du récepteur aux oestrogènes seraient impliqués dans l'infertilité masculine.(68)

Des recherches sur des protéines spécifiques des cellules germinales exprimées pendant la méiose comme la phosphoglycérate kinase 2 ou encore la protéine de choc thermique 70-2 (HSP 70-2) sont actuellement menées. (68)

Entre 15 et 20 gènes essentiels à la spermatogenèse sont localisés sur la portion non recombinante de Yq. Ils sont divisés en 2 catégories, d'un côté les gènes ubiquitaires, c'est-à-dire qu'ils possèdent un homologue sur le chromosome X (DDFRY, DBY, SCMY), et d'un autre côté, les gènes dits « testiculaires » qui sont Y-spécifiques (DAZ, RBMY, CDY, BPY,PRY).(69)

On peut noter que plusieurs gènes sont impliqués dans la survenue du syndrome de Kallmann, qui provoque une infertilité. A ce jour, cinq gènes responsables de la maladie ont été identifiés : KAL1, responsable de la forme liée au chromosome X, et FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2, impliqués dans les formes de transmission autosomique. (70)

Le gène appelé TEX11 est, lui aussi, situé au niveau du chromosome X et lorsque celui-ci subit une mutation, on retrouve une azoospermie chez l'homme. (71)

En plus des causes bien caractérisées des pathologies du spermatozoïde, l'utilisation des nouvelles techniques de génotypage pangénomique a permis d'identifier de nouveaux gènes responsables de phénotypes rares d'infertilité masculine. On peut donc espérer que les nouvelles technologies qui, actuellement, émergent rapidement comme le séquençage à haut débit, permettront d'offrir, dans les années à venir, de nouvelles perspectives aussi bien fondamentales que diagnostiques et thérapeutiques. (63)

Troisième partie Cas concrets ayant bénéficié d'une assistance médicale à procréation (AMP)

Ces anomalies chromosomiques ou génétiques ne sont pas toujours une fatalité pour un couple qui n'arrive pas à concevoir un enfant. Ils peuvent en effet bénéficier d'une assistance médicale à procréation ou AMP afin de palier à ce problème d'infertilité. Il existe plusieurs techniques d'AMP que nous allons découvrir dans cette partie et nous allons notamment nous pencher sur quelques cas concrets de couples infertiles, de la découverte de leur infertilité jusqu'à la naissance de leur enfant.

1. Rappels sur les techniques d'assistance médicale à procréation

a) *Le cycle menstruel : rappel*

Pendant la deuxième moitié du cycle précédent, les taux élevés d'oestradiol et de progestérone produits par le corps jaune ovarien exercent un rétro-contrôle négatif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire et entraînent une diminution de la production de FSH et de LH par l'adénohypophyse. La production déclinante d'oestradiol et de progestérone par le corps jaune à la fin du cycle élimine cette suppression et les taux de FSH et de LH réaugmentent alors (toujours régulés par la Gonadolibérine hypothalamique, ou GnRH).

Les follicules dans les ovaires nécessitent un seuil de FSH en-dessous duquel aucune stimulation ne se produit. Initialement les valeurs de FSH sont inférieures à ce seuil, mais elles augmentent lentement jusqu'à ce que le seuil soit franchi et dès lors qu'un groupe de follicules est stimulé vers une croissance active. Plusieurs jours de croissance sont nécessaires avant que les follicules commencent à produire l'estradiol qui est sécrété dans le flux sanguin et atteigne l'hypothalamus pour fournir le signal indiquant que le seuil a été atteint. Il y a aussi un taux intermédiaire de production de FSH qui doit être dépassé avant qu'un follicule ne soit porté à sa réponse ovulatoire complète, et un taux maximum qui ne doit pas être dépassé sinon trop de follicules sont stimulés et plusieurs ovulations se produisent. Le taux maximum est seulement de 20 % au-dessus du seuil et en conséquence un contrôle rétroactif précis de la production de FSH par les œstrogènes produits par les follicules est essentiel. (Figure 46)

Proche de l'ovulation, le follicule dominant produit rapidement des taux croissants d'estradiol. Cette hormone stimule la production de glaire cervicale et supprime aussi la production de FSH qui passe sous la valeur du seuil, retirant ainsi l'apport nécessaire aux autres follicules qui sont en compétition pour la course à l'ovulation. (Figure 47)

La production relativement basse (liée au feedback négatif de E2) de FSH provoque aussi un mécanisme de maturation au sein du follicule dominant qui rend celui-ci réceptif à la seconde gonadotrophine hypophysaire, la LH. Ceci va alors entraîner une croissance terminale du follicule dominant et une sécrétion très importante d'oestradiol peu avant le milieu du cycle.

Le taux élevé d'oestradiol active alors un mécanisme rétroactif positif dans l'hypothalamus qui entraîne une décharge massive de LH par la glande pituitaire. Cette décharge de LH est le déclic qui initie la rupture du follicule (ovulation) généralement de 24 à 36 heures après son commencement. (Figure 48)

La production ovarienne d'estradiol chute brutalement entre l'intervalle séparant le pic de LH et l'ovulation.

Après l'ovulation, le follicule qui s'est rompu est transformé en corps jaune, et la production de la seconde hormone ovarienne, la progestérone, augmente rapidement en même temps que celle d'estradiol. Cette progestérone provoque le changement brutal dans les caractéristiques de la glaire cervicale. A ce stade, oestradiol et progestérone produites par le corps jaune exercent un rétro-contrôle négatif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire maintenant des taux bas de FSH et LH qui de ce fait stimulent de moins en moins les sécrétions du corps jaune. Ceci aboutit finalement à la disparition du corps jaune aux environs du 26e jour du cycle ovarien (en cas de non fécondation) et provoque l'arrêt de la synthèse de progestérone et d'oestradiol et lève donc l'inhibition sur le complexe hypothalamo-hypophysaire. Cette disparition du corps jaune prive aussi l'endomètre de son soutien hormonal et induit la desquamation d'une partie de l'endomètre qui s'étend sur une période de 3 à 5 jours et se caractérise par des saignements. Le premier jour des règles est aussi le premier jour du nouveau cycle. (72)

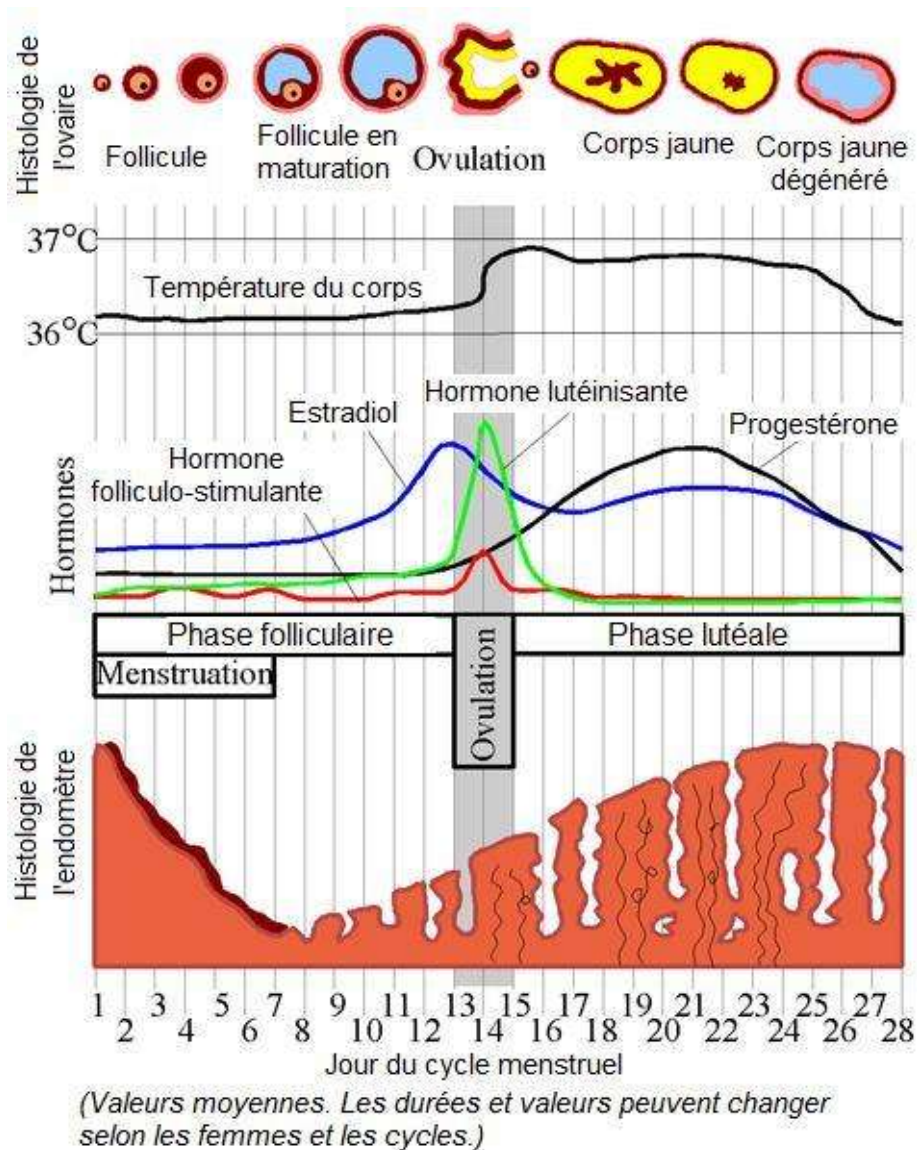


Figure 46 Rappel des différentes phases du cycle menstruel (73)



Figure 47 Phase pré-ovulatoire (72)



Figure 48 Pic ovulatoire (72)

b) La stimulation simple de l'ovulation

La stimulation simple de l'ovulation ou l'induction de l'ovulation a pour principe de restaurer ou améliorer la qualité de l'ovulation afin d'optimiser les chances de grossesse, de maîtriser la survenue de l'ovulation et de cibler les rapports. Cette technique est indiquée lorsqu'il existe une dysovulation ou une anovulation. Elle est également utilisée chez des couples ayant une courte durée d'infertilité, c'est-à-dire de moins de 3 ans.

Cela nécessite de contrôler le comportement des spermatozoïdes dans la glaire environ 10 heures après un rapport en faisant un test post-coïtal (TPC) sur le premier cycle de traitement.

c) L'insémination artificielle

Il existe deux types d'insémination artificielle :

- l'insémination artificielle avec le sperme du conjoint, que l'on appelle aussi IAC
- l'insémination artificielle avec le sperme d'un donneur, que l'on appelle IAD.

Une insémination artificielle exige des examens préalables comme la sérologie HIV 1 et 2, l'hépatite B, l'hépatite C, la syphilis. Ces examens doivent dater de moins d'un an. En ce qui concerne les examens du sperme, ceux-ci doivent dater de moins de trois mois.

La plupart du temps, lors d'une insémination artificielle, la femme subit une stimulation de l'ovulation afin d'augmenter les chances de réussite. Cette stimulation doit être bien contrôlée (échographie, dosages hormonaux) afin de diminuer les risques de grossesses multiples. Il existe néanmoins des cas d'insémination où la femme ne subit pas de stimulation de l'ovulation.

Lors d'une insémination artificielle, les spermatozoïdes sont préalablement sélectionnés, soit à partir de sperme frais ou bien à partir de sperme congelé. Il peut s'agir soit du sperme du conjoint (IAC) ou du sperme d'un donneur (IAD). Les spermatozoïdes sont mis en suspension dans un faible volume de milieu avant de procéder à l'insémination.

Cette préparation est alors déposée au niveau de l'utérus à l'aide d'un cathéter. Le moment de l'insémination est très important et contrôlé, en effet, celle-ci doit se produire soit 36 heures après le déclenchement artificiel de l'ovulation ou bien le lendemain du pic spontané de LH (hormone lutéinisante). (Figure 49)

Pour que cette technique donne de bons résultats, il faut absolument que les trompes utérines soient perméables, sinon la rencontre entre les gamètes ne pourra avoir lieu. Il faut notamment que le nombre de spermatozoïdes mobiles soit suffisant afin d'espérer une grossesse.

Le couple peut faire appel à un donneur pour plusieurs raisons, notamment une stérilité définitive chez le conjoint, ou encore un risque trop élevé de transmission d'une maladie génétique grave à la descendance. Un échec de FIV-ICSI avec sperme du conjoint est également une raison pour laquelle on fait appel à un donneur.

Pour être donneur de sperme, les examens restent les mêmes que pour le conjoint en ce qui concerne les sérologies et les bilans spermatiques. Il faut cependant que le donneur s'entretienne avec un psychiatre ou un psychologue afin d'écartier toute contre-indication au don et qu'il signe un consentement auprès du juge du TGI.

Le don est anonyme et gratuit, cependant en France, très peu de personnes acceptent de donner leur sperme ce qui entraîne un rallongement du délai de l'insémination artificielle chez ces couples qui ont recours au don. De plus, il faut satisfaire à plusieurs critères pour être accepté en tant que donneur, notamment être âgé de moins de quarante-cinq ans, vivre en couple, avoir déjà eu un enfant, avoir l'accord de son épouse ou de sa compagne et accepter les règles de l'anonymat.

Les chances de réussite par tentative d'insémination artificielle sont d'environ douze pourcent. (74)

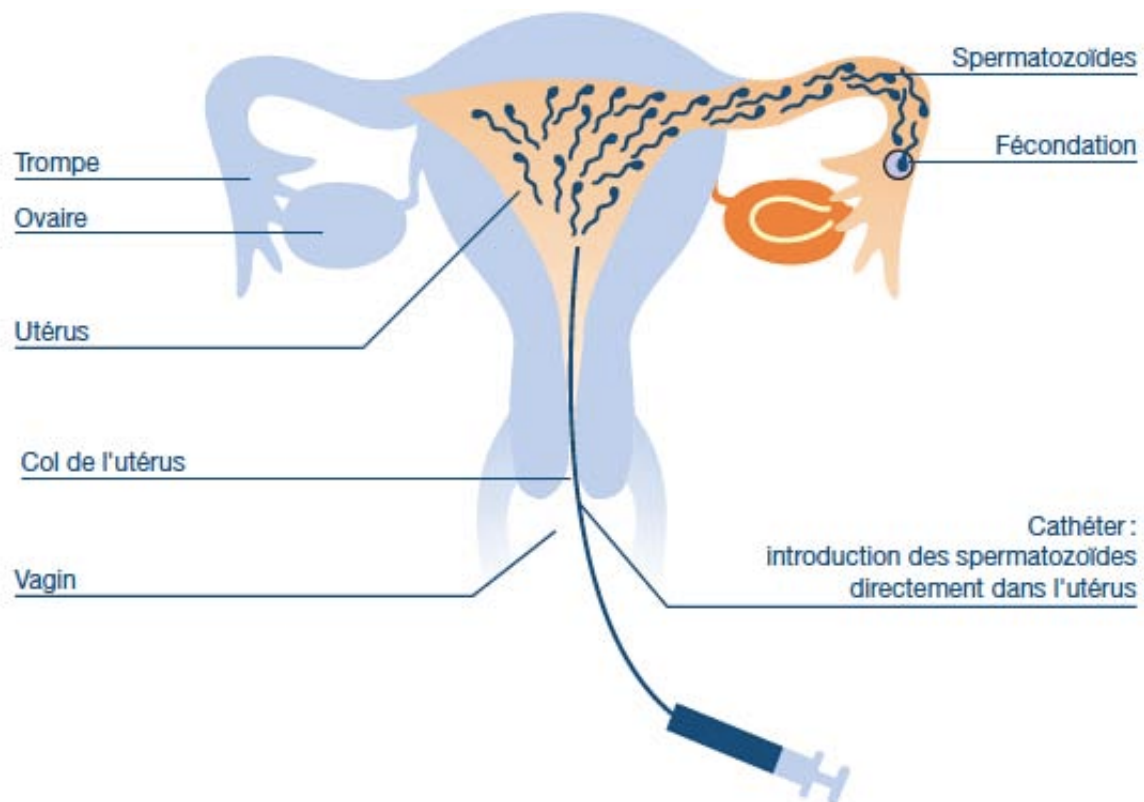


Figure 49 Schéma d'une insémination artificielle (75)

d) La fécondation in vitro et transfert d'embryon (FIVETE)

Contrairement à l'insémination artificielle, la fécondation in vitro peut permettre une grossesse même en l'absence de trompes ou en cas d'obstruction des trompes.

La FIV reproduit en dehors de l'organisme ce qui se produit normalement dans les trompes de l'appareil génital féminin. La rencontre entre les gamètes mâles et femelles se fait donc in vitro.

Avant de procéder à une fécondation in vitro, plusieurs démarches sont obligatoires. Les examens préalables sont les mêmes que ceux évoqués précédemment pour l'insémination artificielle. Des prélèvements vaginaux sont réalisés afin d'écartier tout risque d'infection quelconque et le sperme du conjoint est également analysé.

De nombreux consentements doivent également être signés auprès des cliniciens et des biologistes. Le dossier doit comprendre notamment une preuve de vie commune ou un acte de mariage ou encore une photocopie du livret de famille.

La première étape d'une fécondation in vitro est le recueil ovocytaire. Ce recueil peut se faire au cours d'un cycle spontané ou induit par le citrate de clomiphène mais cela reste assez peu pratiqué en raison d'une faible efficacité de recueil de l'ovocyte et du faible taux de réussite. De plus, les cycles spontanés ou induits sont très difficiles à suivre.

La plupart du temps, le recueil ovocytaire se fait au cours d'un cycle stimulé. La stimulation permet en effet d'augmenter le nombre d'ovocytes recrutés, mûres et qui pourront donc être fécondés. Cela permettra de transférer plusieurs embryons et donc d'augmenter les chances de réussite. La stimulation de l'ovulation est donc différente de l'induction de l'ovulation dans le sens où l'induction se rapproche le plus possible de ce qui serait une ovulation physiologique en provoquant la maturation et l'ovulation d'un seul follicule. A l'inverse, la stimulation permet la maturation spontanée non pas d'un seul mais de plusieurs follicules. Cependant, on a pu constater qu'une stimulation de l'ovulation entraîne une maturation ovocytaire de moins bonne qualité que lors d'une maturation physiologique.

Lors d'un protocole de stimulation, la surveillance est primordiale, afin de contrôler le développement folliculaire. Cela permet de repérer le moment idéal pour le déclenchement et également de repérer les hyperstimulations.

Cette surveillance se fait notamment par des dosages plasmatiques, comme le dosage des taux d'oestrogènes (le 17- β -estradiol). Plus le nombre de follicules recrutés est important, plus ce taux augmente. Certains protocoles nécessitent un dosage de la LH (hormone lutéinisante).

La surveillance peut se faire également par échographie, ce qui permet d'évaluer la morphologie des follicules au niveau ovarien. Cette technique renseigne donc sur le nombre de follicules recrutés et sur leur diamètre. (Figure 50) (74)

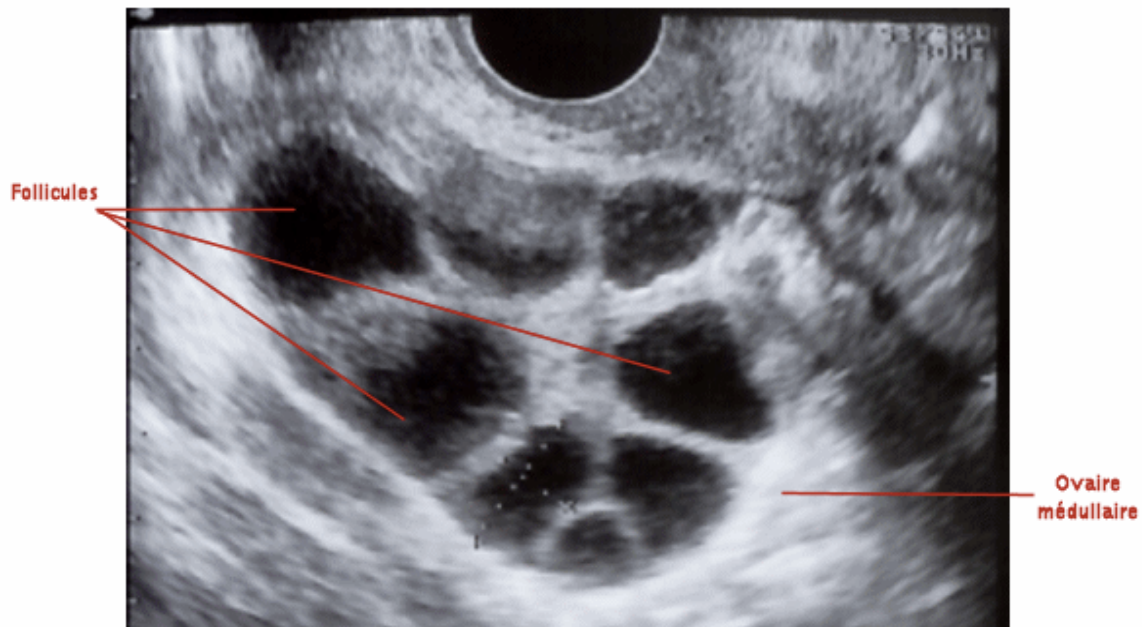


Figure 50 Echographie d'un ovaire stimulé (76)

La prochaine étape est le déclenchement de l'ovulation. Chaque protocole a ses propres critères de maturation, c'est pourquoi le déclenchement peut avoir lieu à différents moments. Ce déclenchement est réalisé généralement par injection d'hCG 5000 ou 10 000 UI en intra-musculaire ou par injection sous-cutanée d'OVITRELLE® ou encore par une ou deux injections à 8 heures d'intervalle de DECAPEPTYL® 0,1mg. La ponction folliculaire se fait 34 à 36h après le déclenchement.

La ponction folliculaire est l'étape suivante. Celle-ci se fait par voie vaginale à l'aide d'une aiguille de prélèvement. Une sonde échographique permet de guider l'aiguille. (Figure 51) (74)

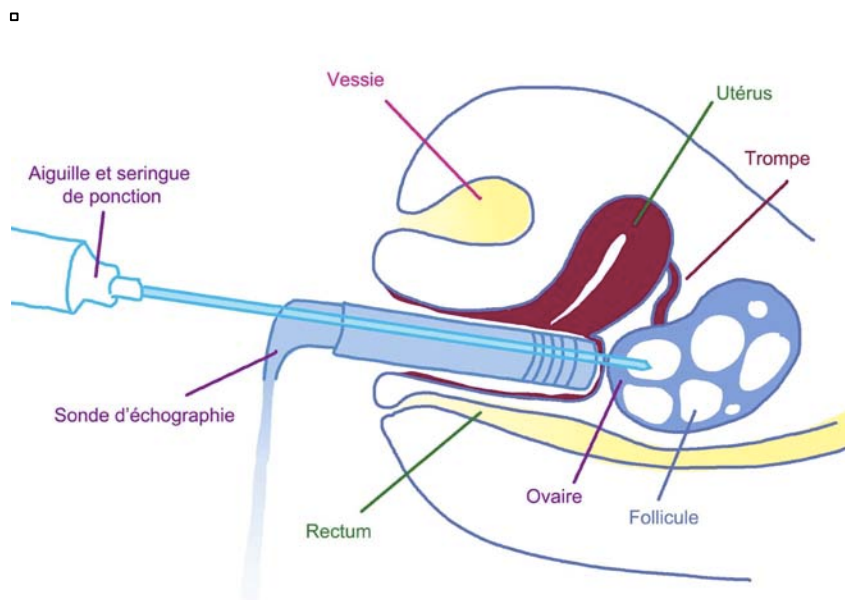


Figure 51 Schéma d'une ponction folliculaire (77)

Au moment de la ponction folliculaire, l'homme procède à un prélèvement de sperme. Une suspension de spermatozoïdes est ainsi préparée. La méthode la plus utilisée est la séparation de sperme sur gradient de densité. Le culot obtenu est remis en suspension dans un gradient de culture. A partir de ce moment là, on va procéder à une numération des spermatozoïdes et réaliser un pourcentage des formes mobiles. (74)

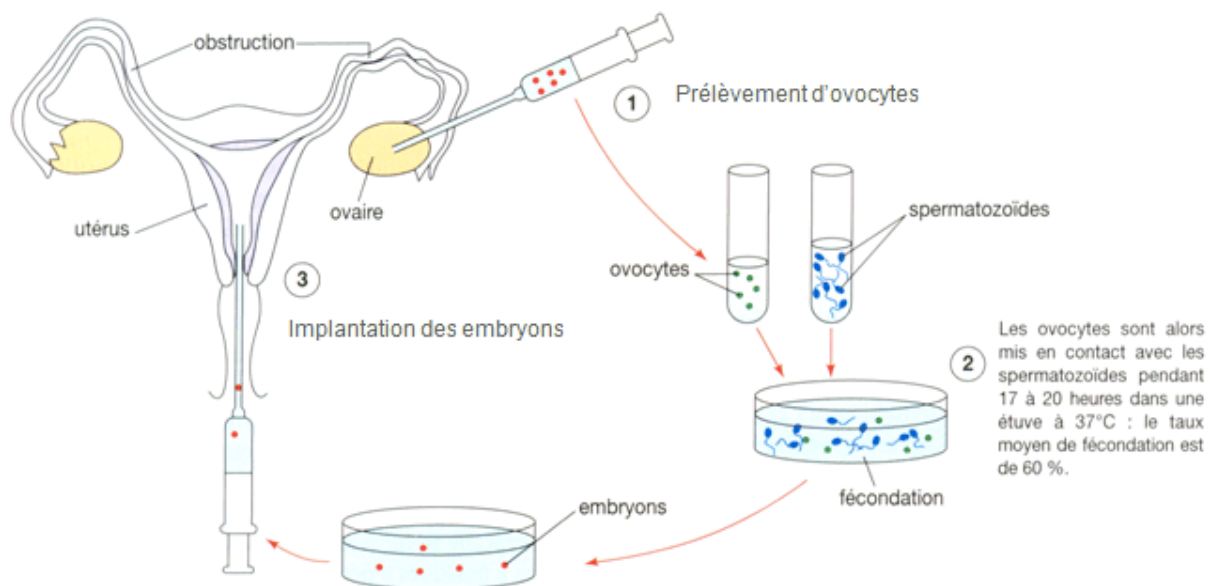


Figure 52 Schématisation d'une fécondation in vitro (78)

Les ovocytes sont alors mis en contact avec les spermatozoïdes pendant 17 à 20 heures dans une étuve à 37 degrés. (Figure 52)

L'observation des zygotes peut avoir lieu 20 à 24 heures après la fécondation in vitro. (Figure 53)

L'examen des embryons se fait en principe 40 à 48 heures après l'insémination. Cet examen est très utile au choix des embryons à transférer, en effet, le taux de grossesse par transfert augmente avec le nombre d'embryons transférés jusqu'à un certain seuil, mais avec pour corollaire une majoration du risque de grossesse multiple. Différents paramètres entrent en ligne de compte (âge de la patiente, rang de la tentative...) et le choix du nombre d'embryons à transférer doit être décidé au cas par cas.

Les embryons surnuméraires, après recueil du consentement du couple, peuvent être congelés. Ils feront l'objet d'un remplacement après préparation de l'endomètre sans repasser par toutes les étapes de la fécondation in vitro. (74)



Figure 53 Embryon humain se développant in vitro (74)

Le transfert embryonnaire est la dernière étape de la fécondation in vitro. Il doit être préparé et réalisé avec attention pour éviter qu'un transfert embryonnaire inadéquat soit la cause de l'échec final de toutes les étapes antérieures. Il a lieu actuellement dans la majorité des cas à 48 h de la ponction. Il peut-être aussi plus tardif, à cinq ou six jours, au stade blastocyste mais ceci nécessite l'utilisation d'autres milieux de culture.

Le transfert a lieu en ambulatoire, le plus souvent au laboratoire de fécondation in vitro lui-même afin d'éviter toute manipulation inutile et tout transport embryonnaire qui pourrait intervenir négativement sur ses capacités de développement.

La phase lutéale est habituellement soutenue par l'administration de progestérone naturelle parfois associée à de l'hCG en injectable selon les habitudes des équipes médicales.

Le premier dosage de β -hCG plasmatique a lieu 14 jours après la ponction folliculaire. Pour être interprétable le dosage de β -hCG plasmatique doit être fait au moins 7 jours après la dernière injection d'hCG exogène pour éviter un faux-positif. (74)

e) La fécondation in vitro avec ICSI (injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde)

Cette technique, appelée ICSI, permet de pallier certaines anomalies des spermatozoïdes qui les empêchent de féconder.

En effet, pour féconder l'ovocyte, le spermatozoïde doit se fixer sur une coque qui entoure l'ovocyte, la zone pellucide. Grâce à des enzymes contenues au niveau de sa tête (acrosome), le spermatozoïde va traverser la zone pellucide et pénétrer dans l'ovocyte. Pour que cette fécondation soit possible, il est nécessaire que les spermatozoïdes soient en nombre suffisant, qu'ils soient mobiles et qu'ils aient une morphologie normale. Dans certaines infertilités masculines, ces conditions ne sont pas remplies et les spermatozoïdes ne peuvent pas spontanément féconder l'ovocyte. Dans ces cas-là, on peut injecter directement, à l'aide d'une micro-pipette, un spermatozoïde dans l'ovocyte, ce qui augmente les chances d'obtenir des embryons (ovocytes fécondés) (Figure 54). Cette intervention se fait au laboratoire après un traitement de stimulation ovarienne et une ponction des ovocytes identiques à une fécondation in vitro. De même, le transfert et la congélation des embryons sont identiques à ceux d'une FIV.

Les biologistes apprécient la faisabilité d'une tentative en faisant un test de préparation du sperme, ce qui leur permet de juger du nombre de spermatozoïdes dont ils pourront disposer lors de la tentative. (74)

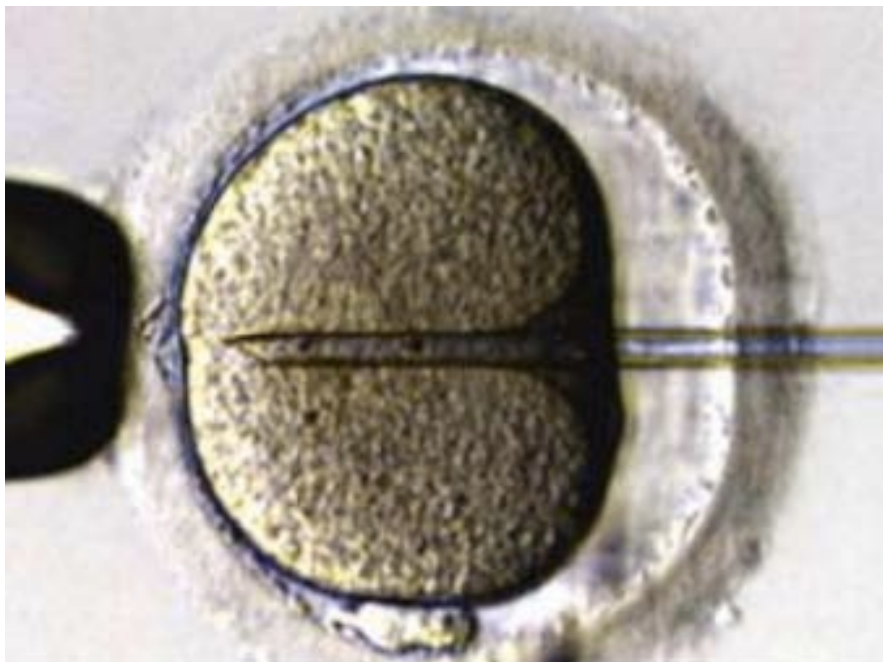


Figure 54 Pénétration de la micropipette contenant un spermatozoïde dans le cytoplasme ovocytaire (74)

Après la micro-injection, le pourcentage d'ovocytes fécondés est de l'ordre de 60% et les chances d'obtenir au moins un embryon sont de 95%. Le taux de grossesses est d'environ 30% par transfert. Ces grossesses se déroulent normalement. Le taux de fausses-couches est estimé à 20%, comme lors de la fécondation naturelle. L'étude des enfants nés suite à ces techniques n'a pas montré d'augmentation du risque de malformations et les grossesses après ICSI ne nécessitent donc pas de surveillance particulière.

D'un point de vue réglementaire, les lois de bioéthiques du 29 juillet 1994 encadrent notre pratique en France. Elles sont actuellement en cours de révision. À ce jour, l'AMP est possible :

- chez des couples hétérosexuels (et pas chez une femme seule),
- dont les deux membres du couple sont vivants au moment de la tentative,
- en âge de procréer,
- mariés ou concubins pouvant faire la preuve d'une vie commune d'au moins 2 ans.

L'équipe médicale doit avoir en son sein un biologiste et un clinicien agréés pour ces techniques. L'agrément est nominal. L'équipe doit rendre un bilan annuel au Ministère de la Santé. (74)

f) Grandes classes de médicaments utilisés en PMA

(1) Médicaments stimulant la folliculogénèse

-Inducteurs à action centrale :

- Anti-oestrogènes : Clomid®, Pergotime®
- Gonadolibérine (GnRH, LH-RH): Lutrelef®

-Inducteurs à action périphérique:

- FSH : Gonal F®, Puregon®
- LH : Luveris®
- hMG : Menopur®
- r-FSH+ r-LH : Pergoveris®

(2) Médicaments bloquant l'ovulation

-Agonistes du GnRH : Décapeptyl®

-Antagonistes du GnRH : Cetrotide®; Orgalutran®

(3) Médicaments déclenchant l'ovulation

Médicaments déclenchant l'ovulation : Ovitrelle®, hCG®, Décapeptyl®.

En cas de risque d'hyperstimulation et dans un protocole antagoniste, le déclenchement peut être réalisé par une injection de deux ampoules de décapeptyl 0,1mg (utilisation de l'effet flare up de l'agoniste).

(4) Préparation de l'endomètre

Préparation de l'endomètre pour l'implantation : Provames®, Utrogestan®.

En fonction des médicaments utilisés, le protocole est soit agoniste ou antagoniste. Voici un exemple de protocole antagoniste utilisé par le CHU de Nantes :

Mois précédent
la stimulation nous appeler
en début de cycle (du lundi au
vendredi) pour fixer la date de
la prise de sang

Mois de stimulation

PROTOCOLE ANTAGONISTE

Bureau des sages femmes : 02 40 08 31 80
La messagerie est relevée plusieurs fois par jour
du lundi au vendredi ainsi que le samedi matin et
le dimanche matin.

PROVAMES à débiter selon prise de sang	PHASE DE STIMULATION Environ 9 à 12 jours	DECLenchement	PONction (36 h après le déclenchement)	TRANSFERT (2 à 5 jours après la ponction)	β-HCG (11 jours après le transfert)
Appeler les sages femmes - Au premier jour des règles franches sous Provames (règles au lever le matin du lundi au samedi). Ou - Au 10^{ème} jour de la prise de Provames en l'absence de saignement. Si les règles surviennent un dimanche, poursuivre le Provames et appeler le lundi Prise de sang (non à jeun) et échographie de début de cycle Provames à poursuivre jusqu'à la veille du début des injections.	Injection quotidienne de GONAL F ou PUREGON ou MENOPUR ou FOSTIMON ou BEMFOLA ou OVALEAP ou FERTISTART A la dose fixée sur l'ordonnance et confirmée par téléphone. Injections sous cutanées à réaliser entre 18h et 20 h (respecter le même horaire). + Injection quotidienne sous cutanée d'une ampoule de CETROTIDE ou ORGALUTRAN. A ne démarrer qu'après confirmation téléphonique. Prises de sang (non à jeun) en ville au laboratoire habituel ou dans le service d'AMP + 2 à 3 échos (vessie vide) à réaliser au CHU sauf cas particulier.	1 ampoule d'OVITRELLE en injection sous cutanée entre 21 h et 0h, l'horaire sera précisé par téléphone par les sages-femmes OU 2 ampoules de Décapeptyl 0,1mg (Selon avis médical)	- A jeun. - Prendre une douche la veille et le jour de la ponction. - Apporter les pièces d'identité de Madame et de Monsieur. Du lundi au vendredi -Présentez vous à l'Hôpital de Jour au 1^{er} étage de la maternité à l'heure indiquée par les sages femmes. Le samedi -Présentez vous au 2^{ème} étage de la maternité, service de Gynécologie. L'entrée avant 8h30 se fait par les urgences gynécologiques, à droite du bâtiment. La sortie se fera dans l'après-midi.	- Au 5^{ème} étage (porte bleue). - Apporter les pièces d'identité de Madame et Monsieur. -Il est nécessaire d'avoir la vessie pleine au moment du transfert.	Prise de sang à réaliser dans un laboratoire de ville qui doit nous faxer les résultats. Le traitement par utrogestan 1 cp matin, 1 cp soir par voie vaginale débute le soir de la ponction et doit être poursuivi jusqu'au test de grossesse.

Attention :
Avant de démarrer votre traitement, assurez-vous que votre dossier soit complet :

- sérologies Madame et Monsieur datant de moins 3 mois pour une 1^{ère} prise en charge en AMP (FIV), ou de moins d'un an à partir d'une 2^{ème} prise en charge
- bilan pré-FIV (spermogramme et spermoculture) si prescrit,
- consultation d'anesthésie de moins de deux ans,
- documents administratifs.

En l'absence d'un de ces documents au début de votre traitement, celui-ci pourra être reporté.

Pour faciliter nos échanges, merci de bien vouloir recourir autant que possible à une ligne fixe, d'être joignable les jours où vous devez recevoir des consignes et de personnaliser vos réponses le cas échéant.

Si notre message ne vous est pas parvenu, merci de nous joindre au 02.40.08.31.80 avant 16h (ou au standard au 02.40.08.31.82).

9062-04-059 - V. 03 du 22/08/2016

Page 1 / 1

Figure 55 Protocole antagoniste du CHU NANTES (79)

La beta HcG (hormone chorionique gonadotrope) est une hormone sécrétée par les cellules trophoblastiques dès que la nidation est faite. Son taux augmente progressivement en début de grossesse pour ensuite baisser jusqu'au terme.

g) Rôle du pharmacien d'officine

Comme le mentionne Sophie Le Coz dans sa thèse intitulée « Traitements actuels de l'infertilité en vue d'une procréation médicalement assistée », le pharmacien a un vrai rôle à jouer en termes d'information, d'écoute et d'orientation. Outre l'explication de l'ordonnance et des médicaments prescrits, il doit rappeler à la patiente de ne pas modifier ses habitudes de vie et de conserver ses activités. Le pharmacien doit parfois rassurer la patiente sur sa culpabilité. La communication est primordiale dans ces situations, le pharmacien doit pouvoir être disponible pour répondre à toutes les interrogations du couple. En tant que professionnel de santé, le pharmacien doit discuter avec la patiente afin d'instaurer un climat de confiance ce qui lui permettra de signaler un éventuel nouvel effet indésirable (saignements, fièvre...).

Le pharmacien conseille au couple de s'entourer, en effet, la situation est parfois plus facile à accepter lorsque celle-ci est connue de la famille et des amis. Il peut également suggérer l'aide d'un psychologue si besoin.

A propos du traitement, le pharmacien doit veiller au respect du protocole établi par le médecin et des horaires d'injections communiqués au cours du traitement. Il doit notamment signaler rapidement des effets indésirables anormaux. Le pharmacien doit également optimiser la réussite du traitement, en conseillant au couple d'avoir une vie saine et une alimentation équilibrée, d'arrêter le tabac et l'alcool, de limiter la consommation de caféine...

Une fois enceinte, le pharmacien doit veiller à ce que la patiente ne dévie pas vers une protection exagérée de la grossesse, une surmédicalisation.

2. Exemple d'un patient atteint du syndrome de Klinefelter

a) Son histoire

Pour des raisons de confidentialité et de respect du secret professionnel, nous appellerons ce patient Monsieur K.

Monsieur K est donc un homme né en 1988, il est âgé à ce jour de 29 ans. Il est le troisième enfant d'une fratrie de trois. L'aîné qui est né en 1984 est décédé d'une mort subite du nourrisson lorsqu'il avait trois mois. Son deuxième frère né en 1985 a été traité pour un cancer testiculaire, aujourd'hui en rémission.

Sa mère a été opérée à l'âge de 8 ans d'un rétrécissement aortique et a également présenté une rupture d'anévrisme à 45 ans.

Il existe un autre antécédent de mort subite dans la famille, il s'agit d'une fille d'une tante paternelle.

La grossesse pour Monsieur K s'est bien déroulée, sans particularité. Sa mère rapporte qu'il a marché vers l'âge de 18 mois mais signale quand même un retard modéré au niveau du langage. En effet, Monsieur K n'a commencé à faire de vraies phrases structurées qu'à partir de l'âge de 4 ans. Comme évoqué précédemment, le syndrome de Klinefelter est à l'origine de troubles de l'apprentissage, cela se confirme dans le cas de Monsieur K. (Figure 55)

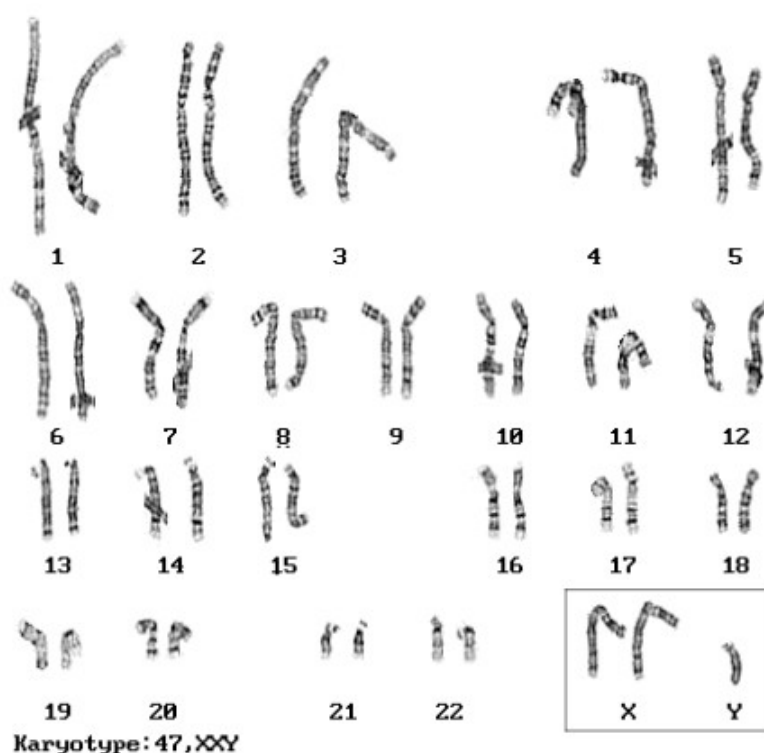


Figure 56 Rappel caryotype syndrome de Klinefelter (55)

b) Diagnostic

La découverte de la présence de ce syndrome chez Monsieur K a eu lieu à la suite d'une consultation aux urgences en février 2005 pour des douleurs testiculaires, il avait alors 16 ans. La première hypothèse était une éventuelle torsion testiculaire. Le patient était apyrétique et la douleur avait disparu lorsque celui-ci attendait la consultation. Il ne présentait pas non plus de vomissements associés à la douleur. Cette hypothèse a donc été écartée, tout comme celle de l'épididymite.

Cependant, l'examen a rapporté un volume testiculaire très faible, ce qui a conduit à la réalisation d'un caryotype.

La réalisation de ce caryotype a permis de constater une formule chromosomique anormale. En effet, au lieu d'avoir la formule 46,XY, le patient présente la formule suivante : 47,XXY. Il s'agit bien d'une anomalie de nombre, avec un chromosome X surnuméraire. Ceci confirme le fait que le patient souffre du syndrome de Klinefelter.

A l'examen clinique, Monsieur K mesure 1m81 et pèse 55 kilos. Le patient ne présente pas de dysmorphie faciale. L'examen des extrémités est normal. Parfois, chez les patients atteints du syndrome de Klinefelter on observe la présence d'une gynécomastie. En revanche, cela n'est pas systématique et Monsieur K ne présente pas cette particularité. De plus, sa pilosité axillaire et pubienne est normale.

En ce qui concerne les organes génitaux externes, on constate une verge de taille normale associée à des testicules atrophiques, fermes, indolores, de taille inférieure à deux centimètres de diamètre.

c) Prise en charge du patient

A ce stade de la découverte du syndrome, les professionnels de santé qui suivent Monsieur K l'informent quant à la très probable infertilité associée à ce syndrome.

C'est pourquoi, la réalisation d'un spermogramme lui est proposée afin de mesurer le degré de l'atteinte. Cela permettrait effectivement de réaliser une congélation des spermatozoïdes en vue d'un projet parental futur par FIV-ICSI. Les médecins insistent sur le fait que cette congélation doit être réalisée le plus vite possible car dans ce syndrome, la production de spermatozoïdes diminue avec le temps chez l'homme.

Parallèlement, un bilan hormonal devra être réalisé pour éventuellement mettre en place un traitement par testostérone. Il est en effet rapporté que dans le syndrome de Klinefelter, la testostérone est insuffisamment sécrétée, ce qui est responsable entre autres de cette infertilité, mais aussi de problèmes d'ostéoporose.

L'administration de testostérone chez ces patients permet en effet de limiter ces symptômes, d'accentuer la virilisation, et cela a donc un impact sur la libido et la confiance en soi.

Monsieur K est alors attendu auprès des professionnels de santé pour réaliser des bilans hormonaux et éventuellement une autoconservation de sperme.

Lors de la réalisation du spermogramme, les professionnels de santé constatent que Monsieur K présente une azoospermie. L'azoospermie signifie une absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat. Afin de déterminer si cette azoospermie est une azoospermie excrétoire ou sécrétoire, le patient va subir une biopsie testiculaire à l'âge de 16 ans. La biopsie testiculaire est réalisée par le chirurgien sous anesthésie générale. Cela nécessite une courte hospitalisation. Le prélèvement biopsique est analysé dans le but notamment de recueillir des spermatozoïdes s'il y en a. Malheureusement, cette biopsie testiculaire s'est révélée être négative. Monsieur K souffre donc d'une azoospermie sécrétoire. Il s'agit ici d'une infertilité primaire due à cette anomalie chromosomique.

En parallèle, le patient est soumis avec son accord à des dosages de testostéronémie en Mars 2017. En effet, un des symptômes principaux dans le syndrome de Klinefelter est l'hypotestostéronémie. La dernière prise de sang révèle une testostérone basse à 2.51ng/mL. On considère une testostéronémie normale lorsque celle-ci est comprise entre 3 et 10ng/mL. Une supplémentation en testostérone chez Monsieur K est à ce jour discutée, en effet, cela permettrait une amélioration de sa qualité de vie, retarderait une éventuelle ostéoporose précoce, accentuerait sa virilité et sa confiance en lui...

d) Désir de paternité et alternatives

En 2016, Monsieur K et sa conjointe ont des projets parentaux. Ceux-ci ont donc recours à l'assistance médicale à procréation (AMP).

Etant donné que notre patient ne produit pas de spermatozoïdes, l'équipe professionnelle leur explique qu'ils ont le choix entre l'adoption ou le recours au don de sperme pour satisfaire leur projet parental.

A ce jour, le couple a opté pour le don de sperme. La patiente attend la première insémination intra-utérine à partir de sperme de donneur (IAD).

L'insémination artificielle est une technique d'AMP qui, comme décrit précédemment, consiste à déposer une préparation de spermatozoïdes directement dans l'utérus de la patiente à l'aide d'un cathéter. Celle-ci peut être accompagnée d'une stimulation ovarienne mais cela n'est pas systématique.

e) Insémination artificielle à partir du sperme de donneur (IAD)

(1) Stimulation ovarienne

La stimulation ovarienne comprend l'administration par voie sous-cutanée de gonadotrophines injectables permettant de stimuler la croissance folliculaire et d'un agent analogue de la Gn-RH bloquant le pic spontané de LH qui peut être un agent agoniste ou antagoniste, ce qui définit le type de protocole.

La littérature ne montre pas de différence de taux de grossesse entre protocoles agonistes ou antagonistes. Les protocoles antagonistes (Figure 56) ont par contre montré leur efficacité dans la diminution des syndromes d'hyperstimulation ovarienne. Ils sont par ailleurs moins contraignants pour les patientes puisqu'ils n'entraînent pas de symptômes ménopausiques et qu'ils permettent une durée de stimulation plus courte. Ils permettent par ailleurs d'utiliser un agoniste pour le déclenchement en cas de risque d'hyperstimulation ovarienne. On les utilisera donc préférentiellement. (79)

Pour la compagne de Monsieur K, le protocole antagoniste est donc mis en place :

Prescription de départ le 13/02/2017 - 1° Prise de sang le 22/02/2017 S6 - 1° échographie le 22/02/2017 S6							
Vitamine	Speciafoldine 0,4	1 comprimé(s)	de	JRP30	à		tous les jours
Gonadotrophine	Gonal F 300 (stylo)	50 UI	de	S1	à	S5 Soir	tous les jours
Antagoniste	Orgalutran 0,25	2 ampoule(s)			à		sur avis médical
HCG	Ovitrelle seringue pré remplie	1 ampoule(s)			à	JHCG	1 seule fois

Suivi de la stimulation de DDR a S11 - du 12/02/2017 au 27/02/2017

SPECIAFOLDINE® 0,4mg (Acide folique), vitamine B9, est indiqué dans la prévention primaire des anomalies de fermeture du tube neural (*spina bifida*) chez les femmes sans antécédent de ce type et qui désirent concevoir (à commencer 4 semaines avant la conception et à poursuivre 8 semaines après).

GONAL-F® 300 (stylo), (Follitropine alfa), dans ce cas, de S1 à S5, permet de stimuler la croissance folliculaire chez la conjointe de Monsieur K en vue de l'insémination intra-utérine. L'injection est de 50 UI tous les soirs.

ORGALUTRAN® 0,25mg (Ganirelix), appartient à la classe des médicaments appelés antagonistes de l'hormone de libération de la gonadotrophine (Gn-RH), permet la prévention des pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP).

OVITRELLE® 250, (Choriogonadotrophine alfa), gonadotrophine chorionique (HCG), Ovitrelle est administré pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire. Chez la conjointe du patient, l'OVITRELLE® est administré à S6. (80)

(2) Insémination intra-utérine

Celle-ci a eu lieu deux jours après le déclenchement de l'ovulation, c'est-à-dire à S8.

(3) Test de grossesse

Un dosage de β -HCG a été réalisé chez la conjointe de Monsieur K 15 jours après l'insémination intra-utérine. Ce dosage était de 171 mUI/mL. Un deuxième dosage a été réalisé 48 heures après le premier, celui-ci était de 669 mUI/mL. 48 heures encore après, il était de 1532 mUI/mL.

La première échographie réalisée à 6 semaines de grossesse confirme la présence d'un embryon, d'un sac contenant un embryon, ainsi qu'une activité cardiaque. Le test est donc positif, la conjointe de Monsieur K est bel et bien enceinte.

3. Exemple d'une patiente atteinte d'une translocation Robertsonienne

a) La patiente

Il s'agit là d'une femme née le 22 Mars 1988. Pour des raisons de confidentialité, nous appellerons cette femme Madame T.

Madame T souffre d'une infertilité primaire depuis un an. On parle d'infertilité primaire pour les couples qui n'ont jamais eu d'enfants et d'infertilité secondaire lorsque la femme a déjà eu un ou plusieurs enfants et qu'elle se trouve ensuite dans l'incapacité de concevoir à nouveau. Madame T cherche à avoir un enfant avec son compagnon depuis 1 an, sans succès. La patiente est donc nullipare, de groupe O rhésus négatif, sans antécédent chirurgical. Cependant, elle souffre d'une insuffisance hypothalamo-hypophysaire qui se traduit par une aménorrhée depuis l'arrêt de sa contraception orale en 2013. En effet, cela se caractérise par un déficit des fonctions hypophysaires antérieures, c'est à dire un déficit de sécrétion des différentes hormones ACTH, TSH, LH, FSH, GH ou prolactine. Cette insuffisance hypothalamo-hypophysaire est cependant fonctionnelle car elle est le résultat d'une dénutrition et d'une activité sportive pratiquée à haut niveau.

Madame T a également été soumise à un test au DUPHASTON® en Septembre 2015 qui n'a provoqué aucun saignement. Le test aux progestatifs pratiqué en première intention devant une aménorrhée, consiste à administrer pendant 10 jours un progestatif, (par exemple de la dydrogestérone DUPHASTON® 10 mg 2 comprimés par jour) la survenue d'une hémorragie de privation dans les deux jours suivant l'arrêt permet d'affirmer que :

- l'endomètre est normal et réceptif,
- le taux d'œstradiol endogène est suffisant,
- le fonctionnement hypophysaire gonadotrope est subnormal à part le pic de LH.

Madame T a notamment appris récemment que son père était porteur d'une translocation Robertsonienne. Cela a donc induit la réalisation d'un caryotype chez la patiente. Ce caryotype a en effet révélé la présence d'une translocation Robertsonienne : 45,XX,rob(14 ;21)(q10 ;q10).

Cette translocation Robertsonienne participe donc à cette infertilité primaire. Pour rappel, les translocations Robertsoniennes ne concernent uniquement les chromosomes dits acrocentriques, c'est-à-dire les chromosomes 13,14,15, 21 et 22 qui ont un très petit bras court. Lors d'une translocation Robertsonienne, deux chromosomes acrocentriques, (ici les chromosomes 14 et 21) subissent une cassure au niveau de leur bras court et ceux-ci se recollent, ce qui forme un chromosome avec deux bras longs. Une partie des bras courts a donc disparu. Voilà pourquoi Madame T se retrouve avec une formule chromosomique 45, XX et non 46, XX. (Figure 56)

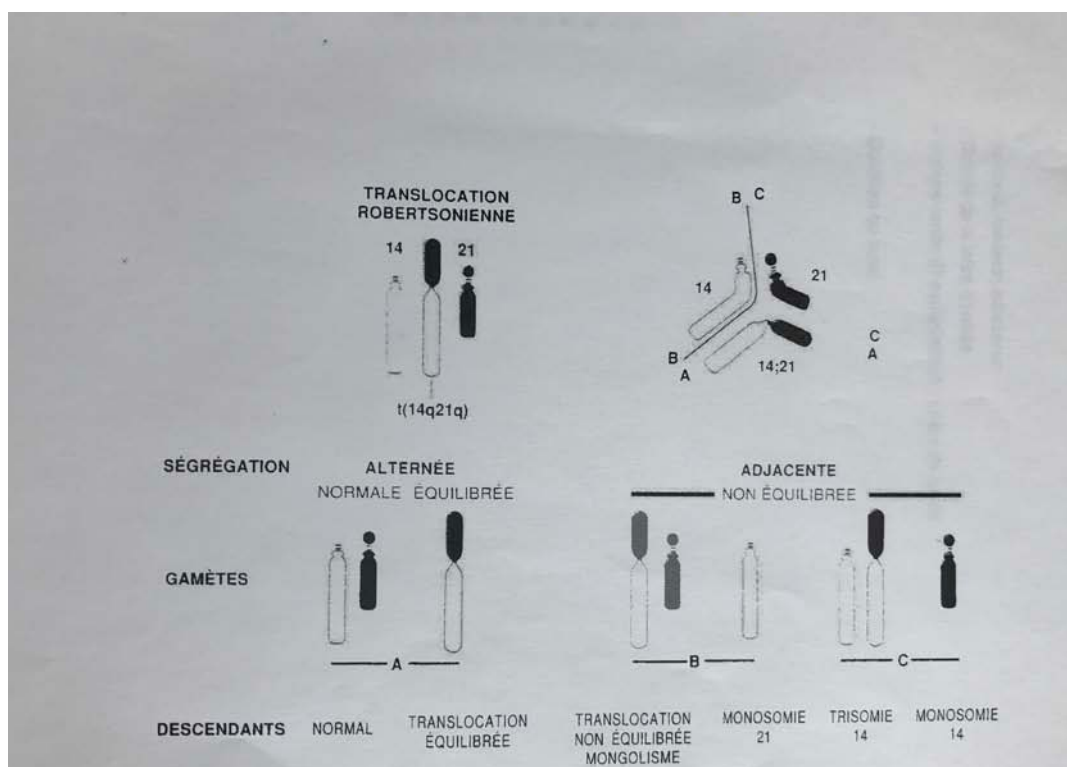


Figure 57 Ségrégation méiotique dans une translocation Robertsonienne intéressant les chromosomes 14 et 21

Les risques d'un projet parental à ce stade sont réels. En effet, Madame T peut transmettre à ses enfants des chromosomes 14 et 21 normaux ou des chromosomes remaniés 14-21. Dans ces situations, l'enfant ne présentera pas de problème médical en particulier. En revanche, elle peut également transmettre le chromosome remanié 14-21 et un chromosome normal : dans cette situation, l'enfant a une formule chromosomique

déséquilibrée. Dans ce cas, la grossesse aboutit généralement à une fausse couche spontanée mais parfois le déséquilibre chromosomique peut être viable, en particulier lors de la présence d'une trisomie 21. De plus, il y a un risque de disomie uniparentale du chromosome 14, cela signifie que l'enfant a hérité de deux chromosomes 14 venant de la mère.

La conseillère génétique a donc expliqué les différentes possibilités qui s'offrent à Madame T si elle veut éviter d'avoir un enfant porteur d'une formule chromosomique déséquilibrée.

b) Prise en charge

La conseillère génétique propose donc comme première option d'effectuer un diagnostic prénatal. Cela consiste à commencer une grossesse spontanée et d'effectuer un prélèvement : biopsie de trophoblastes ou amniocentèse, afin d'effectuer une analyse du caryotype fœtal. Il existe cependant un risque de fausse couche de 0,5 à 1%.

Une deuxième possibilité est le diagnostic préimplantatoire. Cela consiste à effectuer une démarche de fécondation in vitro (FIV) lors de laquelle, seuls les embryons porteurs d'une formule chromosomique équilibrée seront implantés.

Enfin, d'autres options telles que le don d'ovocytes ou l'adoption lui sont proposées.

En parallèle, Madame T doit subir une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) avec analyse de la région hypothalamo-hypophysaire pour bilan morphologique d'un hypogonadisme hypogonadotrope. L'examen révélera la présence d'un adénome hypophysaire de 6mm postérieur médian. Le reste de l'exploration cérébrale ne met en évidence aucune anomalie formelle.

Selon la gynécologue qui la suit, Madame T est éligible à la réalisation d'un diagnostic préimplantatoire (DPI). Le DPI consiste en la réalisation d'un diagnostic biologique à partir de cellules prélevées sur un embryon obtenu par fécondation in vitro (FIV) : «À trois jours de développement après la fécondation de l'ovocyte, l'embryon est composé de quelques cellules. Nous en prélevons deux afin de savoir si l'embryon est atteint ou non de la maladie génétique familiale. Si un ou deux embryons sains sont présents et que leur développement au laboratoire de fécondation in vitro est favorable, ils peuvent alors être transférés dans l'utérus maternel.», explique le Pr Paul Barrière, biologiste de la reproduction.

Le couple choisit donc la technique du DPI. Pour cela, des bilans sont nécessaires pour valider la cavité utérine, notamment une hystéroscopie ambulatoire réalisée en première partie de cycle avec un test de transfert associée à une échographie pelvienne dans les suites pour dépistage d'hydrosalpinx.

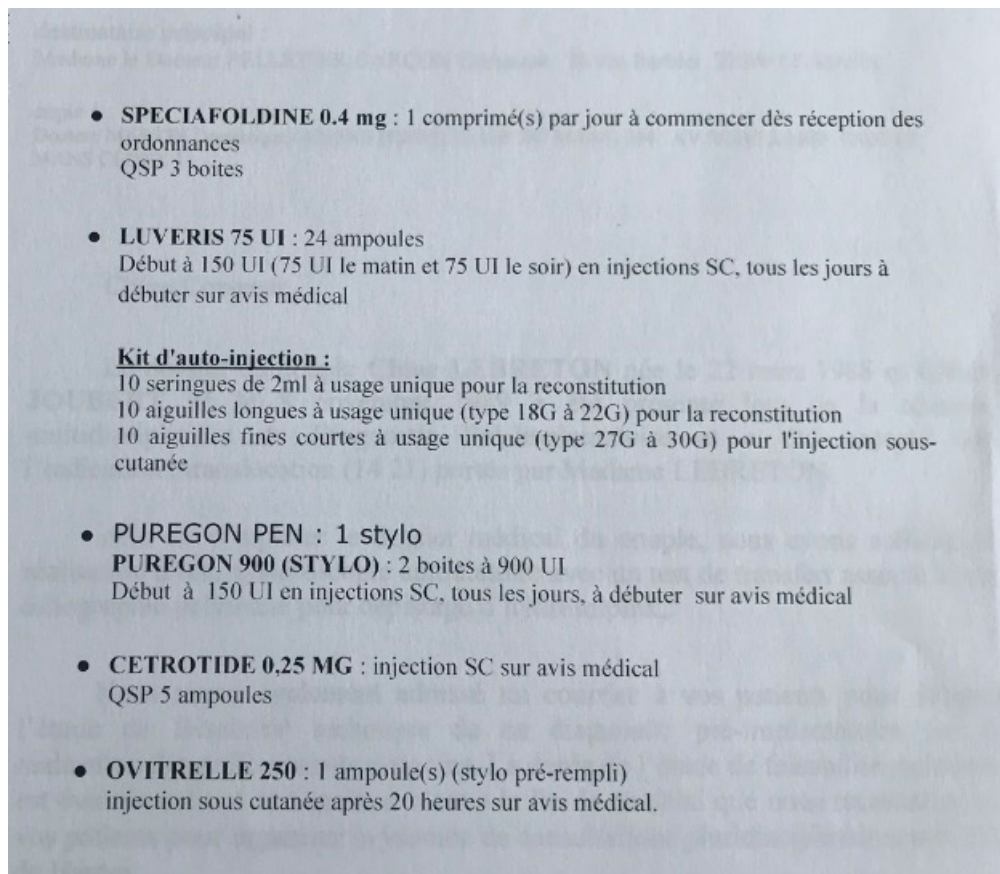
En parallèle, des prélèvements de sang sont nécessaires pour l'étude de faisabilité technique du DPI. La durée de l'étude de faisabilité technique est évaluée entre 4 et 6 mois.

Le bilan cavitaire révélera une hystéroscopie normale. L'instauration d'un traitement hormonal substitutif afin de rétablir une trophicité muqueuse normale avant le DPI sera mise en place.

Madame T est donc mise sous CLIMASTON® 1/10 (80), à raison de 1 comprimé par jour. Il s'agit d'une association oestroprogestative de β -estradiol et de dydrogestérone. Cela permet de créer des cycles artificiels et de stimuler la croissance de l'endomètre. Cependant, malgré le traitement, Madame T ne voit pas apparaître d'hémorragie de

privation. C'est pourquoi, les professionnels de santé décident d'augmenter le dosage du CLIMASTON® et de passer au CLIMASTON® 2/10. Le CLIMASTON® 2/10 donne systématiquement des hémorragies de privation chez Madame T alors que le CLIMASTON® 1/10 était inefficace.

(1) La stimulation ovarienne



Voici l'ordonnance de Madame T pour son protocole de stimulation ovarienne.

SPECIAFOLDINE® 0,4mg (Acide folique), vitamine B9, est indiqué dans la prévention primaire des anomalies de fermeture du tube neural (*spina bifida*) chez les femmes sans antécédent de ce type et qui désirent concevoir (à commencer 4 semaines avant la conception et à poursuivre 8 semaines après).

LUVERIS® 75 UI (Lutropine alpha), en association avec une préparation à base d'hormone folliculo-stimulante (FSH), est recommandé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes adultes qui présentent un déficit sévère en hormone lutéinisante (LH) et en FSH. En effet, Madame T souffre d'une insuffisance hypothalamo-hypophysaire, d'où la nécessité de ce traitement.

PUREGON PEN®, (Follitropine bêta) (FSH), permet d'induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée.

CETROTIDE® 0,25mg, (Cétreorelix), antagoniste de la Gn-RH, permet la prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée, suivie de prélèvement d'ovocytes et de techniques de reproduction assistée.

OVITRELLE® 250, (Choriogonadotrophine alfa), gonadotrophine chorionique (HCG), Ovitrelle est administré pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire. (80)

(2) La ponction ovocytaire

La ponction ovocytaire a lieu 36h après le déclenchement. Cette intervention nécessite une courte hospitalisation, d'être à jeun, et de prendre une douche la veille et le jour de la ponction. Les ovocytes sont prélevés par ponction sous anesthésie locale ou générale. 27 ovocytes ont été ponctionnés chez Madame T. Sur ces 27 ovocytes, seulement 17 arriveront à maturation et seront injectés, c'est-à-dire que la procédure de FIV-ICSI sera lancée. Pour rappel, cela consiste à injecter directement, à l'aide d'une micro-pipette, un spermatozoïde dans l'ovocyte. Sur ces 17 ovocytes injectés, 9 seront fécondés. Au 5^{ème} jour, seulement 4 blastocystes pourront être biopsiés. L'équipe de PMA a choisi la technique du FREEZE ALL, c'est-à-dire de congeler tous les embryons. Au 6^{ème} jour, les résultats révéleront que sur les 4 embryons, 2 sont sains et 2 sont atteints. Les embryons atteints sont donc éliminés.

Dans tous les cas, les embryons équilibrés porteurs de la translocation réciproque ou non porteurs de cette translocation seront transférés indifféremment.

(3) Le transfert d'embryons congelés

SPECIAFOLDINE 0.4mg : 1 cp par jour
QSP 2 mois.

PROVAMES 2mg : 3 cps par jour à partir du 1^{er} jour des règles (1matin-1midi-1soir)
Puis 2 matin 2 soir à partir du jour du transfert embryonnaire.
QSP 1 mois

UTROGESTAN 200mg : 2 cps par voie vaginale (1matin-1soir) à débiter sur prescription médicale selon l'échographie
Puis 2 matin 2 soir à partir du jour du transfert embryonnaire.
QSP 1 mois

Traitement à renouveler pendant la grossesse, jusqu'à l'échographie du premier trimestre.

PROGESTERONE PHARLON RETARD : 11 injections de 500mg/2mL à faire faire en intra musculaire par une IDE à domicile y compris dimanche et jours fériés :

- 1^{ère} injection 2 jours avant le transfert.
- 2^{ème} injection 7 jours après la 1^{ère} injection.
- 3^{ème} injection le jour du test de grossesse **s'il est positif**.
- Puis une injection tous les 7 jours jusqu'à l'échographie du premier trimestre.

Cette technique nécessite une décongélation de l'embryon le jour du transfert.

SPECIAFOLDINE® 0,4mg (Acide folique), vitamine B9, est indiqué dans la prévention primaire des anomalies de fermeture du tube neural (*spina bifida*) chez les femmes sans antécédent de ce type et qui désirent concevoir (à commencer 4 semaines avant la conception et à poursuivre 8 semaines après).

PROVAMES® 2mg, (Estradiol), cela permet une imprégnation hormonale en vue de préparer un transfert d'embryon(s).

UTROGESTAN® 200mg, (Progestérone), permet également de préparer l'endomètre et d'avoir un utérus dit à « triple feuillets ». Il permet notamment de prévenir les fausses couches et les avortements spontanés à répétition.

PROGESTERONE PHARLON RETARD®, (Hydroxyprogestérone caproate), n'est pas obligatoire dans ce type de protocole mais permet de soutenir la grossesse si elle a lieu. (80)

Madame T se voit donc transférer un embryon sain.

(4) Le test de grossesse

Afin de savoir si le transfert embryonnaire a fonctionné, un dosage de l'hormone β -HCG est réalisé 11 jours après.

Pour Madame T, malheureusement, ce test s'est révélé négatif.

Il reste cependant un embryon sain congelé. La suite de l'histoire nous apprendra que le couple s'est séparé.

4. Exemple d'une patiente atteinte du syndrome de l'X fragile

a) La patiente

Pour des raisons de confidentialité, nous appellerons cette patiente, Madame F. Madame F est née en Octobre 1981 et son compagnon en Février 1980.

Madame F est l'aînée d'une fratrie de quatre filles issues d'un couple sans consanguinité connue. Aucun élément péjoratif n'est connu dans la famille maternelle. Dans la famille paternelle, il existe un antécédent de retard mental relativement sévère chez un cousin issu d'une tante. Il aurait actuellement 34 ans et n'aurait pas eu de bilan génétique. Aucun autre élément péjoratif spécifique n'est cependant relevé. La plus jeune sœur de Madame F a réalisé un bilan d'insuffisance ovarienne prématurée, conduisant à mettre en évidence une expansion pathologique du gène FMR1, qualifiée de pré-mutation et définissant son statut de conductrice du syndrome de l'X Fragile.

Pour rappel, le syndrome de « l'X fragile » doit son nom au fait que la portion terminale du bras long du chromosome X des sujets atteints peut se casser au niveau du site fragile FRAXA lors de l'étude du caryotype. Le gène incriminé est le FMR1 (Fragile Site Mental Retardation gene 1 ou FRAXA) et il est situé en Xq27.3.

En temps normal, son premier exon est constitué de moins de 60 triplets de nucléotides (CGG). Une pré-mutation du gène révèle une répétition de ces triplets comprise entre 60 et 200 et la mutation du gène comprend plus de 200 répétitions.

La mutation de ce gène entraîne une non expression de celui-ci et donc un retard mental chez l'enfant.

On constate qu'un tiers des femmes pré-mutées souffre d'une insuffisance ovarienne précoce. On note également que 13 % des formes familiales d'insuffisance ovarienne et 5 % des formes sporadiques ont une mutation de FMR1. (37)

L'enquête familiale est en cours chez les deux autres sœurs cadettes de Madame F et l'analyse parentale est envisagée.

A ce jour, selon le résultat de la sœur de Madame F et sans élément complémentaire sur l'analyse parentale, Madame F présente un risque de 50% minimum d'être elle-même porteuse d'une expansion pathologique notamment de type pré-mutation dans le gène du syndrome de l'X Fragile.

Concernant le compagnon de Madame F, celui-ci appartient à une fratrie de deux garçons issus d'un couple sans lien de parenté connu. Il a deux autres jeunes frères issus d'une autre union de son père en bonne santé. Dans ses antécédents familiaux, aucun élément péjoratif en dehors de la notion d'une aide médicale à la procréation nécessaire pour l'un de ses oncles maternels qui a permis une grossesse gémellaire n'est relevé. Ses cousins sont en bonne santé.

Ce couple ne connaît pas de lien de parenté entre leurs familles respectives et ne signale aucun antécédent médical personnel péjoratif, cependant, étant dans une situation d'infécondité depuis deux ans, le couple demande un dépistage génétique chez Madame F.

b) Diagnostic

Le service de génétique a mis en évidence chez Madame F la présence d'une pré-mutation du gène FMR1. Madame F est donc conductrice du syndrome de l'X Fragile par la présence en simple exemplaire d'un allèle de taille excessive de type pré-mutation (107 répétés CGG) au niveau du gène FMR1.

L'analyse réalisée chez le père de Madame F a confirmé qu'il était porteur de la même caractéristique avec 100 répétitions CGG au sein du gène. Chez les hommes atteints de cette pré-mutation, une symptomatologie peut apparaître au fil des années avec en particulier une difficulté à la marche, des troubles de la coordination et de la mémoire. Les professionnels de santé suggèrent donc au père de Madame F de se rapprocher d'un neurologue. Des essais thérapeutiques pourront lui être proposés.

Après réflexion, le couple s'oriente donc vers une demande de diagnostic pré-implantatoire (DPI). Au vu du dossier présenté, le DPI est accepté.

c) Prise en charge

Madame F va donc être soumise à deux vitrifications ovocytaires dans le but de préserver ses ovocytes. Suites à ces vitrifications, 30 ovocytes vont être vitrifiés. Madame F a eu 3 cycles de DPI.

(1) Premier cycle de DPI

Stimulation ovarienne

- **SPECIAFOLDINE 0.4 mg** : 1 comprimé(s) par jour à commencer dès réception des ordonnances
QSP 3 boîtes
- **PROVAMES 2 MG** : 2 comprimé(s) par jour (le matin) sur avis médical
 - *Prendre contact dès les premiers saignements pendant la prise de provames sans l'arrêter en appelant les sages femmes au 02.40.08.31.80 avant de débiter tout autre traitement*QSP 1 boîte
- **MENOPUR 600**: 4 boîtes
Début à 300 UI en injections SC, sur avis médical à partir du lendemain de l'arrêt du provames puis sur avis médical
- **CETROTIDE 0,25 MG** : injection SC sur avis médical
QSP 5 ampoules
- **OVITRELLE 250** : 1 ampoule(s) (stylo pré-rempli)

SPECIAFOLDINE® 0,4mg (Acide folique), vitamine B9, est indiqué dans la prévention primaire des anomalies de fermeture du tube neural (*spina bifida*) chez les femmes sans antécédent de ce type et qui désirent concevoir (à commencer 4 semaines avant la conception et à poursuivre 8 semaines après).

PROVAMES® 2mg (Estradiol) est utilisé dans les protocoles d'assistance médicale à procréation en début de fécondation in vitro avec un antagoniste Gn-RH avant de commencer la stimulation ovarienne.

MENOPUR® 600, (Ménotropine), permet une stimulation ovarienne contrôlée pour induire le développement de follicules multiples dans le cadre des programmes d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP).

CETROTIDE® 0,25mg, (Cétreorelix), antagoniste de la Gn-RH, permet la prévention de l'ovulation prématurée chez les patientes incluses dans un protocole de stimulation ovarienne contrôlée, suivie de prélèvement d'ovocytes et de techniques de reproduction assistée.

OVITRELLE® 250, (Choriogonadotrophine alfa), gonadotrophine chorionique (HCG), Ovitrelle est administré pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire. (80)

Ponction ovocytaire

En Février 2016, 13 ovocytes mûres ont été injectés. Sur ces 13 ovocytes, 4 ont été fécondés normalement.

A J3, seulement 2 embryons étaient biopsiables.

A J4, les résultats ont révélé que sur ces 2 embryons, un était atteint et l'autre était sain.

Le transfert d'embryons

SPECIAFOLDINE 0.4mg : 1 cp par jour
QSP 2 mois.

PROVAMES 2mg : 3 cps par jour à partir du 1^{er} jour des règles (1matin-1midi-1soir)
Puis 2 matin 2 soir à partir du jour du transfert embryonnaire.

UTROGESTAN 200mg : 2 cps par voie vaginale (1matin-1soir) à débiter sur prescription médicale selon l'échographie
Puis 2 matin 2 soir à partir du jour du transfert embryonnaire.

Traitement à renouveler pendant la grossesse, jusqu'à l'échographie du premier trimestre.

PROGESTERONE PHARLON RETARD : 11 injections de 500mg/2mL à faire faire en intra musculaire par une IDE à domicile y compris dimanche et jours fériés :

- 1^{ère} injection 2 jours avant le transfert.
- 2^{ème} injection 7 jours après la 1^{ère} injection.
- 3^{ème} injection le jour du test de grossesse **s'il est positif.**
- Puis une injection tous les 7 jours jusqu'à l'échographie du premier trimestre.

SPECIAFOLDINE® 0,4mg (Acide folique), vitamine B9, est indiqué dans la prévention primaire des anomalies de fermeture du tube neural (*spina bifida*) chez les femmes sans antécédent de ce type et qui désirent concevoir (à commencer 4 semaines avant la conception et à poursuivre 8 semaines après).

PROVAMES® 2mg, (Estradiol), cela permet une imprégnation hormonale en vue de préparer un transfert d'embryon(s).

UTROGESTAN® 200mg, (Progestérone), permet également de préparer l'endomètre et d'avoir un utérus dit à « triple feuillets ». Il permet notamment de prévenir les fausses couches et les avortements spontanés à répétition.

PROGESTERONE PHARLON RETARD®, (Hydroxyprogestérone caproate), n'est pas obligatoire dans ce type de protocole mais permet de soutenir la grossesse si elle a lieu. (80)

L'embryon sain a donc été transféré au stade blastocyste.

Test de grossesse

11 jours après le transfert, un test de grossesse a été réalisé. Malheureusement, ce test s'est révélé être négatif.

(2) Deuxième cycle de DPI

Cette fois-ci, 18 ovocytes ont été injectés. Sur ces 18 ovocytes, seulement 10 ont été fécondés. A J3, 9 embryons ont pu être biopsiés.

A J4, les résultats révéleront que sur les 9 embryons, 6 sont atteints et seulement 3 embryons sont sains. Sur ces 3 embryons sains, 1 seul sera transféré et les 2 autres seront mis en culture. Ils ne seront pas congelés car la qualité embryonnaire est faible.

Le test de grossesse réalisé à J15, soit 11 jours après le transfert sera négatif.

(3) Troisième cycle de DPI

Stimulation ovarienne

Pour ce troisième cycle de diagnostic préimplantatoire, l'équipe de PMA a décidé de mettre en place un protocole un peu différent par rapport aux deux autres tentatives.

En effet, chez Madame F, les professionnels de santé ont détecté un risque d'hyperstimulation ovarienne à l'échographie. On parle d'hyperstimulation ovarienne si on dénombre le jour du déclenchement à l'échographie plus de 19 follicules de plus de 11 millimètres. Plusieurs possibilités existent alors :

-stopper la stimulation

-réaliser un déclenchement au DECAPEPTYL® en cas de protocole antagoniste

-réaliser un déclenchement à l'OVITRELLE et réévaluer la patiente cliniquement et échographiquement avant le transfert pour éventuellement différer celui-ci.

Madame F a donc suivi le protocole antagoniste comme les deux tentatives précédentes, cependant, le déclenchement de l'ovulation a eu lieu par injection de deux ampoules de DECAPEPTYL® 0,1mg. (80)

DECAPEPTYL® 0,1mg (Triptoréline), agoniste du Gn-RH utilisé chez la femme dans le traitement de certaines stérilités. Ce traitement est généralement associé avec d'autres hormones (gonadotrophines) au cours des procédures de fécondation in vitro (FIVETE).

Ponction ovocytaire

La ponction ovocytaire a permis de recueillir 14 ovocytes mûres qui seront injectés. Sur ces 14 ovocytes injectés, 6 seront fécondés. A J3, 4 embryons à plus de 7 cellules ont pu être biopsiés. Les résultats parvenus à J4 indiquent que sur ces 4 embryons, un est atteint et les 3 autres sont sains. Parmi les 3 embryons sains, un embryon a arrêté son développement. Les deux embryons restant seront donc congelés.

En effet, les taux de grossesse après déclenchement à l'agoniste (DECAPEPTYL® 0,1mg) sont diminués, il est donc nécessaire dans ce cas soit de réaliser une congélation de tous les embryons et un transfert différé, soit de proposer un soutien de la phase lutéale adapté (HCG, provames, et doses plus hautes d'UTROGESTAN®).

L'équipe de PMA opte donc pour la congélation des embryons sains à J5 et réalise alors la technique du FREEZE ALL.

Le transfert d'embryons congelés

Le 17 Novembre 2016, l'équipe de PMA procède à la décongélation des deux embryons et du transfert le jour-même de ces deux embryons chez Madame F.

Test de grossesse

Le 28 Novembre 2016, soit 11 jours après le transfert, un dosage de β -HCG est réalisé sur une prise de sang. Ce dosage est de 448 mUI/mL. Le test est donc positif. Le 30 Novembre 2016, soit 48 heures après le premier dosage, un second dosage est réalisé et le β -HCG est de 1070 mUI/mL. Ce dosage a donc doublé en l'espace de deux jours, ce qui est révélateur d'un dénouement positif.

La première échographie réalisée le 21 Décembre 2016 confirme la présence d'un embryon avec une activité cardiaque.

Madame F a accouché le 02 Août 2017 à 39,5 semaines d'aménorrhée d'un bébé en pleine santé.

CONCLUSION

Tout au long de ce manuscrit, nous avons pu découvrir les différentes causes génétiques et chromosomiques de l'infertilité.

Cette infertilité ayant doublé en 20 ans, nous pouvons sans risque évoquer le fait que notre mode de vie actuel en est à l'origine, notamment en ce qui concerne les fortes expositions aux ondes, notre alimentation... autant de choses qui ont changé au fil de ces dernières décennies.

En outre, beaucoup de facteurs comme l'obésité, le stress, le tabac et plus encore sont impliqués, cependant, ce sont des facteurs pour lesquels une modification est possible. En revanche, les anomalies génétiques et chromosomiques créent parfois une grande détresse chez un couple qui désire concevoir car cela nécessite une réelle prise en charge médicale et non pas un simple changement de mode de vie. Parfois, ces anomalies sont connues depuis la naissance car héritées d'un parent ou bien découvertes au moment de la puberté ou encore lorsque que le désir de concevoir se fait sentir. Fort heureusement, la plupart du temps, l'aide médicale à la procréation (PMA) leur est proposée.

Si les premières inséminations artificielles remontent au 19ème siècle, en France, le premier enfant conçu par fécondation in vitro est né en 1982. Depuis, les techniques d'assistance médicale à la procréation ne cessent de s'améliorer avec une augmentation des taux de succès. Ces techniques nécessitent une prise en charge du couple dans sa globalité et ne peuvent en aucun cas être utilisées sans un bilan complet de chacun des protagonistes. Chaque couple est particulier et les protocoles engagés doivent être adaptés au cas par cas.

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est donc proposé aux couples qui risquent de transmettre à leur enfant une maladie génétique d'une particulière gravité. L'intérêt de cette technique est de pouvoir réaliser un diagnostic génétique sur un embryon - obtenu par fécondation in vitro - avant qu'il ne soit porté par la femme. Le couple peut alors débuter une grossesse avec un embryon non atteint de la maladie recherchée. La première naissance obtenue à l'issue d'un DPI a eu lieu en 1990. En France, cette technique est autorisée depuis 1999 et 161 bébés sont nés à la suite d'un DPI réalisé en 2013.

Les anomalies génétiques et chromosomiques ne sont donc pas une fatalité, d'autant plus que les techniques d'aide médicale à la procréation sont amenées à évoluer, le but étant d'alléger les protocoles, de diminuer les risques et les effets indésirables notamment lors des stimulations ovariennes.

Le pharmacien représente le dernier maillon de la chaîne dans la prise en charge de ces patients et son rôle est donc de s'assurer que les traitements mis en place sont bien compris. Il est un professionnel de santé relativement disponible pour répondre aux diverses interrogations que peuvent susciter ces protocoles médicamenteux.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Le chromosome

Figure 2 : Bras courts et bras longs d'un chromosome

Figure 3 : Schéma détaillé du chromosome

Figure 4 : Nomenclature d'un emplacement sur un chromosome

Figure 5 : La mitose

Figure 6 : La méiose

Figure 7 : La méiose 2

Figure 8 : Exemples de caryotypes d'une femme et d'un homme

Figure 9 : Caryotype représentant une trisomie 21

Figure 10 : Anomalies chromosomiques observées à la naissance

Figure 11 : Quelques exemples d'anomalies chromosomiques de nombre et leur fréquence

Figure 12 : Méiose et non disjonction méiotique

Figure 13 : Méiose et non disjonction méiotique 2

Figure 14 : Origine parentale et moment de survenue des non disjonctions méiotiques

Figure 15 : Non disjonction post-zygotique

Figure 16 : Caryotype d'une triploïdie

Figure 17 : Schématisation d'une cassure de segment distal (délétion)

Figure 18 : Exemple de délétion au niveau du bras long du chromosome 13

Figure 19 : Inversions péricentriques et paracentriques

Figure 20 : Exemple de duplication directe et inversée

Figure 21 : Formation d'un isochromosome

Figure 22 : Isochromosome 5p

Figure 23 : Caryotype révélant un chromosome en anneau

Figure 24 : Schéma d'une translocation réciproque

Figure 25 : Schématisation d'une translocation Robertsonienne

Figure 26 : Mécanisme de formation d'une insertion

Figure 27 : Résumé et nomenclature des principales anomalies de structure

Figure 28 : Tableau résumé des causes d'infertilité chez la femme

Figure 29 : Tableau résumé des causes d'infertilité chez l'homme

Figure 30 : Caryotype d'un syndrome de Turner (monosomie X)

Figure 31 : Localisation des gènes et régions sur les chromosomes X et Y

Figure 32 : Syndrome de Turner

Figure 33 : Caryotype du syndrome triplo X

Figure 34 : Localisation du gène SRY sur le chromosome Y

Figure 35 : Anomalies chromosomiques sexuelles et phénotypes associés

Figure 36 : Localisation du gène *FMR1* *Xq27.3* sur le chromosome X

Figure 37 : Expression du gène FMR1 et impact clinique

Figure 38 : Pré-mutation et mutation complète dans le gène FMR1

Figure 39 : Localisation du gène BMP15 sur le chromosome

Figure 40 : Tableau résumé des valeurs normales d'un spermogramme

Figure 41 : Caryotype d'un syndrome de Klinefelter

Figure 42 : Localisation des zones AZF sur le chromosome Y

Figure 43 : Localisation du gène CFTR et délétion de l'acide aminé

Figure 44 : Vue interne de l'appareil génital de l'homme

Figure 45 : Transmission de la mucoviscidose

Figure 46 : Schéma d'une insémination artificielle

Figure 47 : Echographie d'un ovaire stimulé

Figure 48 : Schéma d'une ponction folliculaire

Figure 49 : Schématisation d'une fécondation in vitro

Figure 50 : Embryon humain se développant in vitro

Figure 51 : Pénétration de la micropipette contenant un spermatozoïde dans le cytoplasme ovocytaire

Figure 52 : Rappel caryotype syndrome de Klinefelter

Figure 53 : Embryon humain se développant in vitro

Figure 54 : Pénétration de la micropipette contenant un spermatozoïde dans le cytoplasme ovocytaire

Figure 55 : Protocole antagoniste du CHU NANTES

Figure 56 : Rappel caryotype syndrome de Klinefelter

Figure 57 : Ségrégation méiotique dans une translocation Robertsonienne intéressant les chromosomes 14 et 21

BIBLIOGRAPHIE

1. Qu'est ce qu'un chromosome ?
[Internet]. [cité 5 sept 2016]. Disponible sur: <http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/cytogen/1-1.htm>
2. Résultats Google Recherche d'images correspondant à http://idata.over-blog.com/3/20/52/46/SCHMA_-1.png [Internet]. [cité 5 sept 2016]. Disponible sur: http://images.google.fr/imgres?imgurl=http://idata.over-blog.com/3/20/52/46/SCHMA_-1.png&imgrefurl=http://transmissionsinfirmieres.over-blog.com/pages/Les_informations_genetiques-1683634.html&h=266&w=343&tbnid=Fvxjsbsg3ioRRM:&zoom=1&docid=FVK5g3i8Jj7zUM&ei=fICJVdaJEsHuUpq4hegK&tbn=isch&iact=rc&uact=3&page=1&start=0&ndsp=19&ved=0CDgQrQMwAQ
3. Ultrastructure du chromosome
[Internet]. [cité 30 mars 2017]. Disponible sur: <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/StrucChromID30063FS.html>
4. [cité 5 sept 2016]. Disponible sur: <http://galactosemie.free.fr/telechargements/adn.pdf>
5. Les allèles et les gènes : le vocabulaire de génétique [Internet]. [cité 5 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.chambon.ac-versailles.fr/science/sante/genet/allele.htm>
6. molecular biology - What exactly are genes, DNA and chromosomes. How do they relate to each other and what is their function? - Biology Stack Exchange [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <https://biology.stackexchange.com/questions/48222/what-exactly-are-genes-dna-and-chromosomes-how-do-they-relate-to-each-other-an>
7. Chromosomal Abnormalities
[Internet]. [cité 30 mars 2017]. Disponible sur: <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/PolyMecaFr.html>
8. Mitose
Définition > Mitose [Internet]. [cité 5 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/biologie-mitose-198/>
9. SVT - Lycée Jaufré Rudel - Blaye - RR - 1s11
[Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <http://raymond.rodriquez1.free.fr/Textes/1s11.htm>

10. Futura. Méiose
[Internet]. Futura. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-meiose-193/>
11. Fiche A3 : La méiose
[Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <http://svt.laurence.michel.pagesperso-orange.fr/page67.html>
12. [cité 5 sept 2016]. Disponible sur:
<http://galactosemie.free.fr/telechargements/chromosome.pdf>
13. Caryotype - Définition et détermination
[Internet]. Journal des Femmes Santé. [cité 8 sept 2016]. Disponible sur: <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/6545-caryotype-definition-et-determination>
14. Caryotype Humain, Technique et Indications
[Internet]. [cité 8 sept 2016]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique18/site/html/cours.pdf>
15. Chromosomes et caryotypes - Réviser le cours - Biologie humaine - Terminale ST2S
[Internet]. Assistance scolaire personnalisée et gratuite - ASP. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: https://www.assistancescolaire.com/eleve/TST2S/biologie/reviser-le-cours/chromosomes-et-caryotypes-tst2s_bio09
16. Futura. Trisomie 21
[Internet]. Futura. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-trisomie-21-7719/>
17. Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales
[Internet]. [cité 8 sept 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/regles_de_bonne_pratique_en_genetique_constitutionnelle_a_des_fins_medicales.pdf
18. Caryotype sanguin Bon, Consentement et Attestation consultation
[Internet]. [cité 30 juin 2017]. Disponible sur: http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/caryotype_sanguin_bon_consentement_et_attestation_consultation.pdf
19. Les principales anomalies chromosomiques et leurs conséquences cliniques
[Internet]. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur: <http://cvtuel.cochin.univ-paris5.fr/cytogen/2-1.htm>
20. Les anomalies chromosomiques
[Internet]. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.chambon.ac-versailles.fr/science/sante/genet/anomchrom.htm>

21. Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques [Internet]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique_19/site/html/cours.pdf
22. Anomalies Chromosomiques en Pathologie Humaine : Généralités [Internet]. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-integres/MI5_genetique/ressources_locales_MI5/PCEM2_MI5_Anomalies_Chromosomiques_Generalites.pdf
23. Partie 1 : Structure, fonction et métabolisme de la cellule - III - Des anomalies de la répartition des chromosomes [Internet]. [cité 15 avr 2017]. Disponible sur: http://ressources.unisciel.fr/DAEU-biologie/P1/co/P1_chap3_c5.html
24. esf3. Diagnostic antenatal et foetal 2ème version [Internet]. 13:10:03 UTC [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <https://fr.slideshare.net/esf3/diagnostic-antenatal-et-foetal-2me-version>
25. Université d'Alger-Faculté de Médecine et de Médecine Dentaire – - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/2612662/>
26. Chromosome en anneau [Internet]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: http://www.orpha.net/orphaschool/formations/cytogenetique/Module2/Module2_C4_S3_P0_survol2.html
27. Translocation (génétique). In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Translocation_\(g%C3%A9n%C3%A9tique\)&oldid=139377909](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Translocation_(g%C3%A9n%C3%A9tique)&oldid=139377909)
28. Véronique SATRE, Bilan génétique et infertilité.pdf.
29. Bilan de stérilité - infertilité [Internet]. [cité 1 août 2017]. Disponible sur: <https://docteur-benchimol.com/sterilite-fertilite/113-bilan-de-sterilite-infertilite.html>
30. Chromosome anomalies and infertility [Internet]. [cité 6 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/12077.pdf>
31. Syndrome de Turner [Internet]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Turner-FRfrPub44v02.pdf>
32. Biologie 122 Caryotypes. - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/1156896/>

33. Syndrome de Turner, Monosomie X
[Internet]. [cité 6 déc 2016]. Disponible sur:
<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Turner-FRfrPub44v02.pdf>
34. Syndrome de Turner Protocole national de diagnostic et de soins
[Internet]. [cité 9 janv 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_turner_web.pdf
35. Turner, ORPHANET
[Internet]. [cité 8 août 2017]. Disponible sur:
<https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Turner-FRfrPro44.pdf>
36. Cimorelli. « Royals » by Lorde, cover by CIMORELLI!
[Internet]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur:
<https://www.youtube.com/watch?v=ZlJDSr8pY3w>
37. L'insuffisance Ovarienne Préaturée
[Internet]. [cité 30 juin 2017]. Disponible sur:
<https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/InsuffisanceOvariennePrematuree-FRfrPro2307.pdf>
38. Chapter ppt video online download
[Internet]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <http://slideplayer.com/slide/4892866/>
39. Avens Publishing Group - Genetic Markers for Sex Identification in Forensic DNA Analysis
[Internet]. [cité 6 août 2017]. Disponible sur:
<http://www.avensonline.org/fulltextarticles/JFI-2330-0396-02-0013.html>
40. Devenir femme ou homme
[Internet]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur:
http://conceptcours.fr/www/prem_s/procre/pheno.html
41. X FRAGILE
[Internet]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur:
http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatric/enseignement/syndrome_x/site/html/1.html
42. Syndrome de l'X fragile.
In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 7 sept 2017]. Disponible sur:
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Syndrome_de_l%27X_fragile&oldid=139898287
43. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, Ono MY, Tartaglia N, Lachiewicz A, et al. Advances in the Treatment of Fragile X Syndrome. *Pediatrics*. 1 janv 2009;123(1):378-90.

44. Le syndrome de l’X fragile
[Internet]. [cité 9 janv 2017]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique30/site/html/cours.pdf>
45. Cours
[Internet]. [cité 13 août 2017]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/syndrome_x/site/html/1.html
46. Les gènes et l’insuffisance ovarienne prématurée
[Internet]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: http://www.jle.com/download/mtm-268679-les_genes_et_linsuffisance_ovarienne_prematuree--WbF3SH8AAQEAAF9iVtYAAAAAK-a.pdf
47. Reference GH. BMP15 gene
[Internet]. Genetics Home Reference. [cité 17 août 2017]. Disponible sur: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BMP15>
48. Cooper GS, Baird DD, Hulka BS, et al. Follicle-stimulating hormone concentrations in relation to active and passive smoking. *Obstet Gynecol* 1995 ; 58 : 407-11.
49. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet*. 2017 Feb;91(2):183-198.
50. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obst Gynecol* 1986 ; 67 : 604-6.
51. Laissue P, Christin-Maitre S, Touraine P, et al. Mutations and sequence variants in GDF9 and BMP15 in patients with premature ovarian failure. *Sous presse dans EJE*.
52. Crisponi L, Deiana M, Loi A, et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/tosis/ épicanthus inversus syndrome. *Nat Genet* 2001 ; 27 : 159-66.
53. Mesure de la qualité du sperme : Test d’ovulation Ova-test à prix discount, La boutique de référence pour vos tests [Internet]. [cité 10 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.ova-test.com/ca/pages/mesure--de--la--qualite--du--sperme--32.html>
54. Le syndrome de Klinefelter
[Internet]. [cité 7 déc 2016]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Klinefelter-FRfrPub362.pdf>
55. svtmarcq.over-blog.com. Les anomalies de la méiose (Term S)
[Internet]. svtmarcq.over-blog.com. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <http://svtmarcq.over-blog.com/article-les-anomalies-de-la-meiose-term-s-62723308.html>

56. Rapport Microdélétions du chromosome Y
[Internet]. [cité 10 déc 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_microdeletions_du_chromosome_y.pdf
57. sgugenetics / David Page [Internet]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <http://sgugenetics.pbworks.com/w/page/24834326/David%20Page>
58. La mucoviscidose : du gène CFTR au conseil génétique
[Internet]. [cité 10 déc 2016]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique31/site/html/cours.pdf>
59. Mucoviscidose
[Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mucoviscidose>
60. Mucoviscidose et grossesse
[Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://muconexion.free.fr/infonewavrillgrossesse.htm>
61. Mucoviscidose: une percée en thérapie génique
[Internet]. EVO-BIO. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <http://evobio.blog.lemonde.fr/2015/07/18/mucoviscidose-une-percee-en-therapie-genique/>
62. Transmission de la mucoviscidose
[Internet]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: http://www.mucoliege.be/pages/5_1.html
63. Coutton C, Satre V, Arnoult C, Ray P. Genetics of male infertility: the new players. *Med Sci (Paris)*. 2012 May;28(5):497-502.
64. Dam AH, Kosciński I, Kremer JA, et al. Homozygous mutation in SPATA16 is associated with male infertility in human globozoospermia. *Am J Hum Genet* 2007; 81 : 813-20.
65. Dietrich K, Soto Rifo R, Faure AK, et al. Homozygous mutation of AURKC yields large-headed polyploid spermatozoa and causes male infertility. *Nat Genet* 2007; 39 : 661-5.
66. Harbuz, Zouari R, Pierre V, 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.
67. Kosciński I, Elinati E, Fossard C, et al. DPY19L2 deletion as a major cause of globozoospermia. *Am J Hum Genet* 2011; 88 : 344-50.
68. FENG H.L., SANDLOW J.I., SPARKS A.E.T., EDDY E. : Decreased expression of HSP 70-2, estrogen and progesterone receptors are associated with the pathogenesis of male infertility. *Fertil. Steril.*, 2000; 74 : S126.

69. KOSTINER D.R., TUREK P.J., REIJO R.A. : Male infertility : analysis of the markers and genes on the human Y chromosome. Hum. Reprod., 1998; 13 : 3032-3038.
70. Mitchell AL, Dwyer A, Pitteloud N, Quinton R Genetic basis and variable phenotypic expression of Kallmann Syndrome : towards a unifying theory. Trends Endocrinol Metab. 2011; 22:249-58.
71. La recherche Neuve lie des mutations en gène TEX11 à quelques cas de l'infertilité mâle
[Internet]. News-Medical.net. 2015 [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.news-medical.net/news/20150702/524/French.aspx>
72. Les étapes de la vie génitale : de la puberté à la ménopause
[Internet]. [cité 31 août 2017]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-gynecologie/vie_genitale/site/html/cours.pdf
73. Futura. Science décalée : le cycle menstruel influe sur la consommation
[Internet]. Futura. [cité 31 août 2017]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-science-decalee-cycle-menstruel-influe-consommation-40344/>
74. Assistance Médicale à la Procréation
[Internet]. [cité 12 déc 2016]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/gynecologie_30/site/html/cours.pdf
75. Insémination artificielle
[Internet]. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.podcastscience.fm/tag/insemination-artificielle/>
76. Echographie de l'utérus et des ovaires
[Internet]. Natisens. 2016 [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.natisens.com/echographie-de-luterus-et-des-ovaires/>
77. Grands dessins et petit discours - sous mon crayon
[Internet]. 2013 [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <http://moncrayon.canalblog.com/archives/2013/02/23/26488277.html>
78. lagrossesse | Fécondation
[Internet]. lagrossesse. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <http://solenevergne.wixsite.com/lagrossesse/about>
79. Induction de l'ovulation et monitoring CHU NANTES
80. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux
[Internet]. VIDAL. [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

Vu, le Président du jury,

Christine BOBIN-DUBIGEON

Vu, le Directeur de thèse,

Delphine CARBONNELLE

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom – Prénoms : JOUSSET, Margaux, Séraphie, Mélanie

Titre de la thèse : Les mutations génétiques-chromosomiques responsables d'infertilité.

Résumé de la thèse :

L'infertilité dans le couple est un problème connu et qui malheureusement est en progression constante. Ce qui était auparavant un souci majeur dont on parlait peu est devenu aujourd'hui le quotidien de près de 16% de couples qui n'hésitent plus à consulter pour trouver des solutions. Suite à un traitement ou spontanément le taux de réussite avoisine près de 2 cas sur 3. Il est important de noter aussi que dans près de 30% des cas recensés, l'origine de l'infécondité est mixte. Beaucoup de facteurs peuvent être responsables des problèmes de fertilité et les anomalies génétiques et chromosomiques sur lesquelles porte la thèse en sont fréquemment la cause. Dans une première partie, il est fait un rappel sur les chromosomes et les différentes anomalies. La deuxième partie est consacrée aux principales anomalies génétiques-chromosomiques responsables d'infertilité. Et nous étudierons dans la troisième partie des cas concrets ayant bénéficié d'une assistance médicale à la procréation (AMP). Les différentes techniques ont beaucoup progressé et nécessitent la plupart du temps des conseils que les pharmaciens doivent prodiguer dans leurs officines.

MOTS CLÉS : GENES, CHROMOSOMES, ANOMALIES, INFERTILITE, PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE, DIAGNOSTIC PRE-IMPLANTATOIRE

JURY

PRÉSIDENT : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences
Praticien Biologiste Spécialiste Centre Anticancéreux
ASSESEURS : Mme Delphine CARBONNELLE, Maître de conférences en
physiologie
Mme Camille HORCHOLLE, Docteur en pharmacie

Adresse de l'auteur : 12 Allée de l'Île Gloriette
44 000 NANTES