

Étude cytogénétique du sperme humain

Le caryotype des spermatozoïdes humains peut être étudié en détail grâce à la technique de fécondation croisée *in vitro* homme-hamster. Environ 10 % des gamètes mâles ont une anomalie chromosomique, plus souvent structurale qu'uniquement quantitative, ce qui indique que la contribution masculine aux désordres chromosomiques de l'embryon est mineure puisque la fréquence des aberrations zygotiques serait proche de 50 %. La détermination du caryotype des spermatozoïdes permet aussi de préciser le pourcentage de déséquilibres chromosomiques dans les gamètes issus d'un homme ayant une translocation équilibrée à l'état hétérozygote. Ce pourcentage est faible dans les translocations robertsoniennes mais peut atteindre 70 % des cellules dans certaines translocations réciproques.

**Franck Pellestor
Bernard Sèle**

Remerciements

Ce travail a grandement bénéficié des soutiens financiers de l'Inserm (contrat n° 85.3.53.4.A) et du comité de radioprotection d'EDF (contrat n° B00.L.25.3L.7657). Nous remercions aussi Mme Martine Lainé pour l'entretien de l'animalerie.

ADRESSE

F. Pellestor : docteur en biologie de l'université Joseph-Fourier. B. Sèle : professeur de biologie du développement et de la reproduction. Laboratoire de cytogénétique et biologie de la reproduction, faculté de médecine de Grenoble, 38706 La Tronche, France.

TIRÉS A PART

B. Sèle.

Dans l'espèce humaine, les aberrations chromosomiques ne représentent pas une pathologie d'exception, et, depuis l'avènement de la cytogénétique, de nombreuses données sont venues étayer cette notion. Ainsi, à terme, l'incidence des anomalies chromosomiques est de 0,6 % et 60 % des avortements spontanés du premier trimestre de la gestation sont liés à une anomalie chromosomique. Toutefois, ces valeurs ne sont vraisemblablement qu'un pâle reflet du taux de mutation à la conception, du fait d'une élimination naturelle très précoce.

Sur la base de ces données épidémiologiques, il a été formulé l'hypothèse selon laquelle 30 à 50 % des fécondations chez les couples à caryotypes normaux se soldent par des anomalies chromosomiques [1]. Ces anomalies, surtout numériques, relèvent pour l'essentiel de cause méiotiques. En conséquence, elles pré-existent dans les gamètes.

Des études très limitées utilisant des colorations fluorescentes des chromosomes 1, 9 et Y [2,3] ou des techniques d'hybridation *in situ* [4]

appliquées au sperme humain ont mis en évidence qu'une proportion de spermatozoïdes, très variable selon les auteurs, porte un équipement chromosomique anormal. Mais, en fait, une réponse définitive ne pouvait être apportée que par l'étude du caryotype des spermatozoïdes humains.

Le spermatozoïde humain : une nouvelle source d'informations cytogénétiques

Pour établir un caryotype, il faut disposer de cellules au stade métaphasique, seul moment au cours duquel les chromosomes sont nettement individualisés.

De la cellule souche germinale au zygote, seules trois étapes correspondent à cette situation privilégiée : les métaphases I et II de la méiose et la métaphase de première division de segmentation. Seules les deux premières ont bénéficié jusqu'ici d'investigations approfondies, en particulier dans le sexe masculin grâce aux données fournies par les études sur biopsie testiculaire [5]. Mais aucun résultat tangible n'avait pu

être obtenu pour les gamètes mûrs. En effet, le spermatozoïde est une cellule hautement différenciée et adaptée à la fonction de transmission de son jeu haploïde de gènes. A l'issue de la spermatogenèse, le noyau du spermatozoïde présente une chromatine extrêmement condensée. Dès lors, sa décondensation n'intervient que si le spermatozoïde est impliqué dans une fécondation, si bien que toutes les données relatives au contenu chromosomique du spermatozoïde ont été jusqu'ici spéculatives.

Cette situation s'est trouvée bouleversée par l'introduction de la technique de fécondation *in vitro* hétérospécifique homme-hamster, mise au point par Yanagimachi *et al.* [6], qui a eu pour effet de permettre le développement d'une cytogénétique appliquée aux gamètes mâles.

La fécondation *in vitro* hétérospécifique homme-hamster

La fécondation permettant l'individualisation des chromosomes de spermatozoïde, il était indispensable, pour procéder à leur analyse fiable, d'observer un nombre important de fécondations ; d'où le recours à une technique de fécondation croisée avec une espèce animale qui permette le recueil simultané d'un grand nombre d'ovocytes. L'obstacle à la réalisation de ce type de fécondation hétérospécifique est une barrière d'espèce dont la nature et les localisations restent mal connues.

L'efficacité de cette barrière est très variable selon le type de croisement effectué. Dans la majorité des cas, l'obstacle majeur à la pénétration est représenté par la zone pellucide, qui peut être sélectivement détruite par des procédés enzymatiques. Les fécondations croisées expérimentées et leurs résultats sont données dans le *Tableau I*. A ce titre, le hamster doré *Mesocricetus auratus* est privilégié : l'ovocyte de hamster fraîchement ovulé et débarrassé de sa zone pellucide est fécondable non seulement par des spermatozoïdes de rongeurs de la même espèce, mais aussi par une large variété d'autres espèces animales, y compris l'espèce humaine (*Tableau I*).

Ce modèle original de fécondation *in vitro* associé à une technique cytogé-

ml/s n° 4 vol. 5, avril 89

Tableau I RÉSUMÉ DES FÉCONDATIONS IN VITRO HOMOSPÉCIFIQUES ET HÉTÉROSPÉCIFIQUES D'OVOCYTES DONT LA ZONE PELLUCIDE A ÉTÉ ENLEVÉE						
Spermatozoïdes	Ovocytes débarrassés de leur zone pellucide					
	Hamster doré	Hamster chinois	Souris	Rat	Cochon d'Inde	Lapin
Hamster doré	<i>oui</i>	non	<i>oui/non</i>	<i>oui/non</i>	<i>oui</i>	non
Hamster chinois		<i>oui</i>				
Souris	<i>oui</i>		<i>oui</i>	<i>oui</i>	<i>oui</i>	<i>oui</i>
Rat	<i>oui</i>		<i>oui/non</i>	<i>oui</i>		<i>oui</i>
Cochon d'Inde	<i>oui</i>		non	non	<i>oui</i>	non
Lapin	<i>oui</i>					<i>oui</i>
Chauve-souris	<i>oui</i>					
Chien	non					
Dauphin	<i>oui</i>					
Cochon	<i>oui</i>					
Taureau	<i>oui</i>					
Chèvre	<i>oui</i>					
Cheval	<i>oui</i>					
Ouistiti	<i>oui</i>					
Homme	<i>oui</i>	non	non	non	non	

nétiq ue appropriée a permis l'obtention en 1978 des premières métaphases haploïdes de spermatozoïdes humains par Rudak *et al.* [7]. La technique telle que nous l'utilisons aujourd'hui peut se résumer de la façon suivante.

- Après liquéfaction, le sperme est lavé par trois centrifugations successives dans du milieu BWB (mis au point en 1971 par Biggers, Whitten et Whittingham) enrichi en albumine humaine. La suspension finale de spermatozoïdes est ajustée à une concentration de l'ordre de 10⁷ spermatozoïdes/ml. Cette suspension est ensuite incubée de six à huit heures à 37 °C en étuve à CO₂, afin que les spermatozoïdes acquièrent *in vitro* leur pouvoir fécondant. C'est l'étape dite de « capacitation ».

- Parallèlement, des femelles hamster ayant préalablement subi un traitement de superovulation (PMSG-HCG, *pregnant mare serum gonadotropin* - *human chorionic gonadotropin*) sont sacrifiées et disséquées. Les oviductes sont prélevés et les cumulus qu'ils contiennent sont recueillis sous loupe binoculaire dans du milieu BWB. Ces cumulus sont dissociés par l'action d'une solution de hyaluronidase, et les ovocytes libérés sont transférés dans une solution de trypsine qui va dissoudre la zone pellucide. Les ovocytes débarrassés de cette zone pellucide sont enfin placés au contact de la suspension « capacité » de spermatozoïdes humains, pour une durée de trois heures.

- A la fin de ce temps de co-incu-

RÉFÉRENCES

1. Boué J, Boué A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1,500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology* 1975 ; 12 : 11-26.
2. Klasen M, Schmid M. An improved method for Y-body identification and confirmation of a high incidence of YY sperm nuclei. *Hum Genet* 1981 ; 58 : 156-61.
3. Pawlowitzki IH, Pearson PL. Chromosomal aneuploidy in human spermatozoa. *Human Genetik* 1972 ; 16 : 119-22.
4. Joseph AM, Gosden JR, Chandley AC. Estimation of aneuploidy levels in human spermatozoa using chromosome specific probes and *in situ* hybridisation. *Hum Genet* 1984 ; 66 : 234-8.
5. Koulischer L, Schoysman R. Chromosomes and human infertility. I. Mitotic and meiotic chromosome studies in 202 consecutive male patients. *Clin Genet* 1974 ; 5 : 116-26.
6. Yanagimachi R, Yanagimachi H, Rogers BJ. The use of zona-free animal ova as a test system for the assessment of the fertilizing capacity of human spermatozoa. *Biol Reprod* 1976, 15 : 471-6.
7. Rudak E, Jacobs PA, Yanagimachi R. Direct analysis of the chromosome constitution of human spermatozoa. *Nature* 1978 ; 274 : 911-3.
8. Guichaoua M, Aymé S, Luciani JM. Direct estimation of the non-disjunction rate at first meiotic division in the human male. Preliminary results. *Hum Genet* 1986 ; 72 : 174-6.
9. Martin RH. Comparison of chromosomal abnormalities in hamster egg and human sperm pronuclei. *Biol Reprod* 1984 ; 31 : 819-25.
10. Brandriff BF, Gordon LA, Moore II D, Carrano AV. An analysis of structural aberrations in human sperm chromosomes. *Cytogenet Cell Genet* 1988 ; 47 : 29-36.
11. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet* 1985 ; 70 : 11-7.
12. Balkan W, Martin RH. Chromosome segregation into the spermatozoa of two men heterozygous for different reciprocal translocations. *Hum Genet* 1983 ; 63 : 345-8.
13. Jalbert P, Jalbert H, Sèle B. Types of imbalance in human reciprocal translocations. Risks at birth. In : Daniel A, ed. *The Cytogenetics of Mammalian Autosomal Rearrangements*. New York : Alan R. Liss Inc, 1988 : 267-91.
14. Balkan W, Martin RH. Segregation of chromosomes into the spermatozoa of a man heterozygous for a 14 ; 21 robertsonian translocation, *Am J Med Genet* 1983 ; 16 : 169-72.

bation, le taux de fécondation hétérospécifique est apprécié par observation microscopique entre lame et lamelle d'un échantillon d'ovocytes. Tous les autres *conceptus* interspécifiques homme-hamster sont mis en culture (milieu Ham F10) pour une durée de 12 heures. A l'issue de cette culture, complétée d'une adjonction de colchicine, les œufs font l'objet d'un choc hypotonique suivi d'un étalement sur lame et d'une fixation par un mélange éthanol/acide acétique, permettant la révélation sous microscope des lots chromosomiques haploïdes des spermatozoïdes humains fécondants et des ovocytes de hamster. L'identification des chromosomes et des éventuelles anomalies chromosomiques a été facilitée par l'utilisation de techniques de dénaturation des chromosomes (bandes R ou bandes G). Diverses modifications ont été apportées à ce protocole en vue d'augmenter son efficacité. Cependant, à l'heure actuelle, seules cinq équipes ont rapporté des résultats tangibles tant en ce qui concerne le sperme d'individus normaux que les porteurs d'anomalies chromosomiques.

Étude cytogénétique du sperme de sujets à caryotypes normaux

7 355 caryotypes haploïdes de spermatozoïdes ont été publiés (dont 787 dans notre laboratoire) à partir de sperme de 93 sujets normaux (Tableau II). Les fréquences d'anomalies chromosomiques s'échelonnent de 8,5 % à 13,5 % et la compilation de ces résultats conduit à une estimation du taux d'anomalie chromosomiques de 10 %. Une confirmation indirecte de cette valeur a été apportée par l'étude cytogénétique de spermatoocytes II [8]. La proportion de spermatozoïdes anormaux n'est donc pas négligeable. Cependant, comparée aux 50 % d'anomalies zygotiques proposées pour l'espèce humaine [1], cette valeur de 10 % suggère que la contribution masculine à la genèse des anomalies chromosomiques du zygote reste mineure. La majorité de ces anomalies (85 %) est de type structural (figure 1, p. 248). C'est là un résultat en désac-

cord avec la prédominance des anomalies numériques observées à terme ou dans les produits d'avortements spontanés. Cette discordance peut s'expliquer par l'élimination ultra-précoce des zygotes porteurs de telles anomalies, d'où une sous-estimation du taux d'anomalies structurales à la conception. L'hypothèse d'une origine artificielle de ces anomalies, liée à l'utilisation d'un système de fécondation *in vitro* croisée, ne peut être écartée, mais seules les anomalies chromatidiennes peuvent résulter de tels mécanismes. Or ces dernières ne représentent que 0,7 % des aberrations structurales observées dans le sperme. Par ailleurs, des anomalies structurales ne sont que très rarement observées dans les métaphases des ovocytes de hamsters ainsi fécondés ; et comme le fait remarquer Martin [9], il est difficile de concevoir qu'un effet lié à la technique provoque préférentiellement des anomalies dans les métaphases humaines. Aucun paramètre expérimental n'a pu en fait être corrélé à l'émergence des aberrations structurales [10], mais il est aujourd'hui clairement démontré qu'il existe une très forte variabilité inter-individuelle de la fréquence de celles-ci (de 0 à 35 %).

La fréquence des anomalies numériques est beaucoup moins variable (de 1,7 à 8 %). Globalement le taux d'hypohaploïdie ($n - 1$) ne diffère pas significativement du taux d'hyperhaploïdie ($n + 1$), ce qui corrobore la théorie de la mal-ségrégation méiotique qui veut que toute anomalie surnuméraire trouve sa réciproque dans une anomalie sous-numéraire. Cette observation confirme l'hypothèse d'une élimination ultra-précoce des monosomies, qui sont exceptionnellement observées dans les produits d'avortements spontanés du premier trimestre de la gestation [11].

Une autre donnée importante tirée de ces études concerne la répartition des anomalies numériques. Il apparaît que l'aneuploïdie porte sur toutes les paires de chromosomes autosomiques et sexuelles. Cette équiprobabilité des non-disjonctions est une notion, fondamentale pour la compréhension des mécanismes de mal-ségrégation méiotique des chromosomes, qui nous amène à admettre que les processus de non-disjon-

Tableau II
RÉCAPITULATIF DE TOUTES LES ÉTUDES CYTOGÉNÉTIQUES DE SPERMES DE SUJETS NORMAUX

Auteurs	Sujets nombre	âge	Nombre total de caryotypes	Nombre d'anomalies numériques (%)	Nombre d'anomalies structurales (%)	Sex ratio (% X/% Y)
Rudak <i>et al.</i> (1978)	1	23	60	3(5, 0)	1(1, 7)	57/43
Martin <i>et al.</i> (1983)	33	24-44	1 000	51(5, 1)	33(3, 3)	54/46
Brandriff <i>et al.</i> (1985)	11	21-49	2 468	41(1, 6)	19(7, 7)	50/50
Kamiguchi et Mikamo (1986)	4	24-39	1 091	10(1, 0)	142(13, 0)	53/47
Jenderny et Röhrborn (1987)	6	-	129	2(1, 5)	5(3, 9)	52/48
Martin <i>et al.</i> (1987)	30	22-55	1 582	73(4, 6)	98(6, 2)	53/47
Templado <i>et al.</i> (1988)	2	-	238	19(7, 9)	15(6, 3)	50/50
Présente étude	6	20-30	787	58(7, 3)	16(2, 0)	51/49
Données cumulées	93		7 355	257(3, 5)	500(6, 8)	

tion affectent tous les chromosomes, et non pas seulement ceux de plus petite taille comme le laisserait supposer leur incidence à terme dans les trisomies. La fréquence des anomalies numériques des chromosomes sexuels n'est pas significativement différente de la fréquence à terme des syndromes associés à ces anomalies, et le sex-ratio X/Y est toujours respecté. Mais il est intéressant de noter, pour la disomie du chromosome Y (*figure 2, p. 249*), la nette différence qui existe entre cette évaluation directe de son incidence dans le sperme (0,1 %) et les estimations (de 0,18 à 1,4 %) obtenues par l'usage des techniques de coloration fluorescente ou d'hybridation *in situ*, différence qui souligne l'imprécision de ces dernières méthodes. En définitive, le taux d'anomalies chromosomiques de 10 % peut être retenu comme caractéristique des spermatozoïdes ayant fécondé des ovocytes de hamsters, mais la question essentielle qui se pose est de savoir s'il existe une sélection dirigée contre le pouvoir fécondant des spermatozoïdes génétiquement anormaux dont il résulterait un biais d'échantillonnage. Paradoxalement, c'est l'étude du sperme de sujets porteurs d'anomalies chromosomiques qui permet d'argumenter sur ce point.

En appliquant le système de fécondation homme-hamster à des spermatozoïdes de tels sujets, dont on sait *a priori* que la méiose produit un nombre important de gamètes chromosomiquement anormaux, une proportion très élevée de caryotypes anormaux est toujours constatée. Comme ces caryotypes proviennent nécessairement de spermatozoïdes ayant fécondé, il en résulte que ces derniers ont été tout aussi féconds que des spermatozoïdes normaux [12]. Aussi peut-on considérer que l'échantillon de caryotypes analysés est représentatif de la population de spermatozoïdes d'un éjaculat humain.

Étude cytogénétique du sperme de sujets porteurs d'anomalies chromosomiques

La variété des anomalies chromosomiques est infinie. Si, dans leur grande majorité, elles sont létales, les anomalies équilibrées, c'est-à-dire celles qui ne comportent ni excès ni défaut de matériel chromosomique, n'ont théoriquement pas de conséquence sur le phénotype des porteurs. En revanche, ces individus sont exposés pour leur descendance à un risque d'anomalies déséquilibrées du

fait des aléas de la ségrégation méiotique de leurs chromosomes remaniés (*figure 3, p. 250*).

Les enquêtes épidémiologiques permettent de prévoir, pour chaque anomalie et avec une bonne fiabilité, le mode de déséquilibre le plus probable à terme [13]. Mais elles n'apportent pas de précision sur la valeur de ce risque ni sur la part de responsabilité de la mécanique méiotique et de la sélection post-zygotique *in utero* dans ce déterminisme. La cytogénétique du sperme, de par l'approche directe de la ségrégation méiotique qu'elle autorise, trouve là une application directe et riche en enseignements.

L'essentiel des études réalisées porte sur des translocations réciproques et robertsoniennes. Ces remaniements, qui résultent de cassures et d'échanges de matériel chromosomique, représentent le type d'aberrations le plus fréquent chez l'homme (0,2 % à terme). Les translocations robertsoniennes constituent un mode particulier de translocation qui concerne uniquement les chromosomes acrocentriques (chromosomes 13, 14, 15, 21 et 22). La fécondation *in vitro* homme-hamster est plus difficile à réaliser du fait de l'hypofertilité souvent associée à la présence de la translocation. Aussi très peu de résultats

RÉFÉRENCES

15. Pellestor F, Sèle B, Jalbert H. Chromosome analysis of spermatozoa from a male heterozygous for a 13; 14 robertsonian translocation. *Hum Genet* 1987; 76: 116-20.

16. Martin RH. Analysis of human sperm chromosome complements from a male heterozygous for a reciprocal translocation t(11; 22)(q23; q11). *Clin Genet* 1984; 25: 357-61.

17. Martin RH. Meiotic segregation of human sperm chromosomes in translocation heterozygotes: report of t(9; 10)(q34; q11) and a review of the literature. *Cytogenet Cell Genet* 1988; 47: 48-51.

18. Brandriff B, Gordon L, Ashworth L, Littman V, Watchmaker G, Carrano AV. Cytogenetics of human sperm: meiotic segregation in two translocation carriers. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 197-208.

19. Templado C, Navarro J, Benet J, Gemescà A, Pérez MM, Egozcue J. Human sperm chromosome studies in a reciprocal t(2; 5). *Hum Genet* 1988; 79: 24-8.

20. Pellestor F, Sèle B, Jalbert H, Jalbert P. Direct segregation analysis of reciprocal translocations. A study of 283 sperm karyotypes from 4 carriers. *Am J Hum Genet* 1989 (sous presse).

21. Burns JP, Koduru PRK, Alonso ML, Chaganti RSK. Analysis of meiotic segregation in a man heterozygous for two reciprocal translocations using the hamster *in vitro* penetration system. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 954-64.

22. Boué A, Gallano P. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses. *Prenat Diag* 1984; 4: 47-67.

23. Balkan W, Burns K, Martin RH. Sperm chromosome analysis of a man heterozygous for a pericentric inversion of chromosome 3. *Cytogenet Cell Genet* 1983; 35: 295-7.

24. Martin RH. Sperm chromosome analysis in a man heterozygous for a paracentric inversion of chromosome 7(q11; q22). *Hum Genet* 1986; 73: 97-100.

25. Groupe de cytogénéticiens français. Pericentric inversion in man. A french collaborative study. *Ann Genet* 1986; 29: 129-68.

26. Martin RH, Hildebrand K, Yamamoto J, et al. An increased frequency of human sperm chromosomal abnormalities after radiotherapy. *Mutat Res* 1986; 174: 219-25.

27. Genescà A, Miro R, Caballin MR, et al. Expression of a possible constitutional «hot spot» in sperm chromosomes of a patient treated for Wilms' tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 29: 91-6.

ont jusqu'ici été rapportés. Deux translocations robertsonniennes [14, 15], 11 translocations réciproques [12, 16-20] et une double translocation réciproque [21] constituent l'ensemble des remaniements analysés par cinq laboratoires (Tableau III, p. 250). La fréquence des anomalies est très variable d'une translocation à l'autre. Pour les translocations réciproques, des taux élevés sont enregistrés (de 19 à 77%), alors que la fré-

quence des déséquilibres à terme n'excède pas 10% des naissances. Cette discordance vient confirmer le rôle principal joué par les mécanismes maternels de sélection post-zygotique dirigés contre les *conceptus* porteurs de caryotypes anormaux. La létalité de chaque déséquilibre est fonction de la taille des segments remaniés et de leur contenu génétique. Les taux d'anomalies rapportés pour les deux translocations

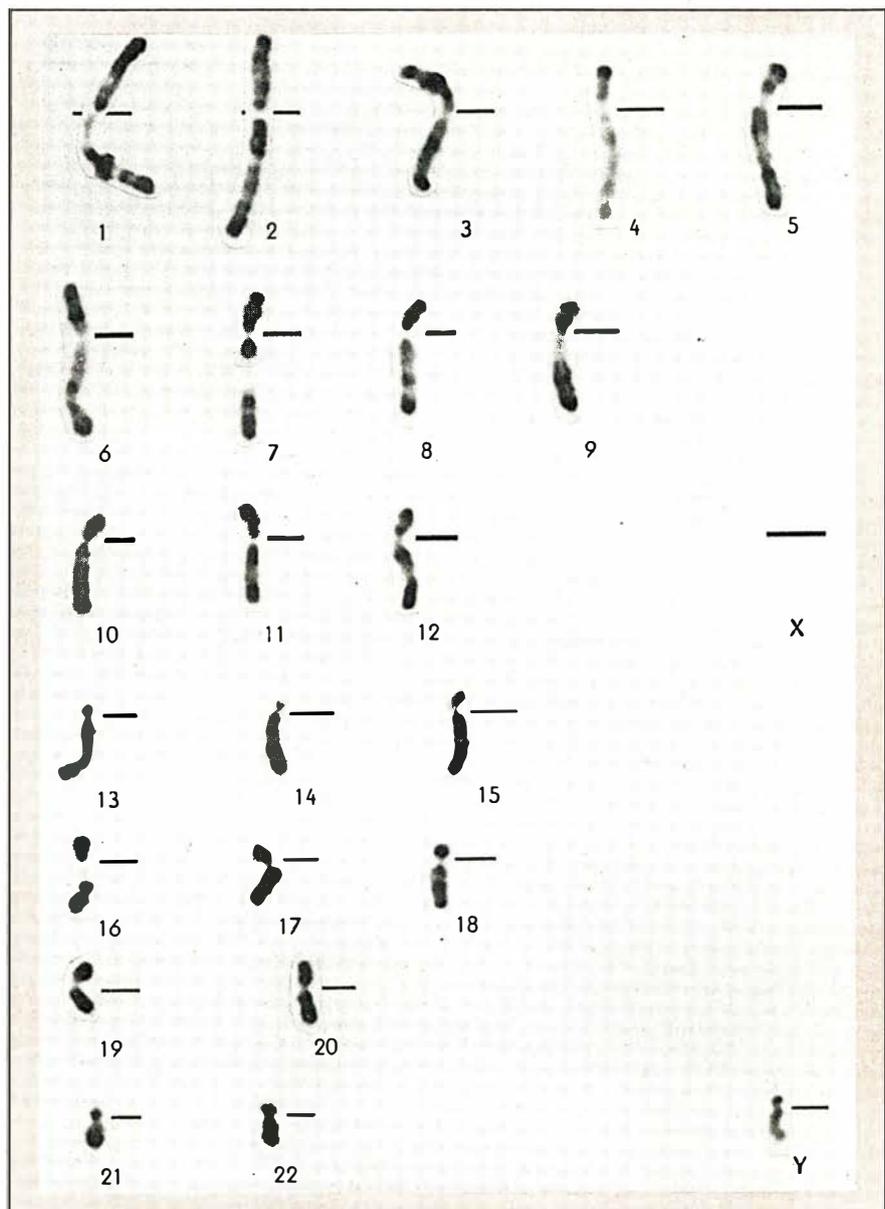


Figure 1. **Caryotype d'un spermatozoïde porteur d'une anomalie structurale qui est une cassure des bras longs du chromosome 7. Ce caryotype s'écrit 23Y, cbs7 q21.**

robertsoniennes sont plus faibles (8 et 13 %). Ceci concorde avec les résultats de l'étude collaborative européenne sur les diagnostics prénatals qui indiquent un risque de déséquilibre à terme plus faible pour les translocations lorsque c'est le père qui en est le porteur [22].

La distribution de ces anomalies présente aussi un intérêt considérable. Alors que, théoriquement, une translocation peut se déséquilibrer au cours de la méiose selon plusieurs modes, on observe dans le sperme une forte prédominance d'un seul mode de déséquilibre, le mode adjacent 1 (figure 3), et ceci quel que soit le mode de déséquilibre attendu à terme. A ce titre, le cas de la translocation t(11; 22) est particulièrement significatif. Cette translocation est la plus étudiée chez l'homme. A

terme, les déséquilibres qu'elle engendre (plus de 80 cas publiés) sont toujours issus du même mode de ségrégation 3:1. Compte tenu de la rareté de ce mode de ségrégation à terme, l'hypothèse d'une prédisposition méiotique a pu être formulée. Or dans le sperme, le mode de déséquilibre adjacent 1 (figure 3) est majoritaire. Sur un plan général, la taille des échantillons de spermatozoïdes anormaux analysés est encore insuffisante pour permettre de décrire un modèle de comportement méiotique. Mais la notion fondamentale qui découle de ces observations est que la ségrégation méiotique n'est pas un processus aléatoire aboutissant à une distribution équitable de tous les types de déséquilibres chromosomiques. Quelle que soit la translocation considérée, le

mécanisme de ségrégation est préférentiellement orienté vers la production du type de déséquilibre adjacent 1. Cette prévalence pourrait s'expliquer par la disposition particulière des chromosomes lors de la première division méiotique [20]. Par ailleurs, les enquêtes cytogénétiques réalisées sur les nouveau-nés porteurs de déséquilibres démontrent la prédominance de ce mode adjacent 1, mais indiquent aussi que la quasi-totalité des autres types de déséquilibres, adjacent 2 et 3:1, sont d'origine maternelle, ce qui laisse à penser que les mécanismes méiotiques mâle et femelle présentent d'importantes différences.

Hormis les translocations, deux inversions chromosomiques ont aussi fait l'objet d'études cytogénétiques sur sperme [23, 24]. Les consé-

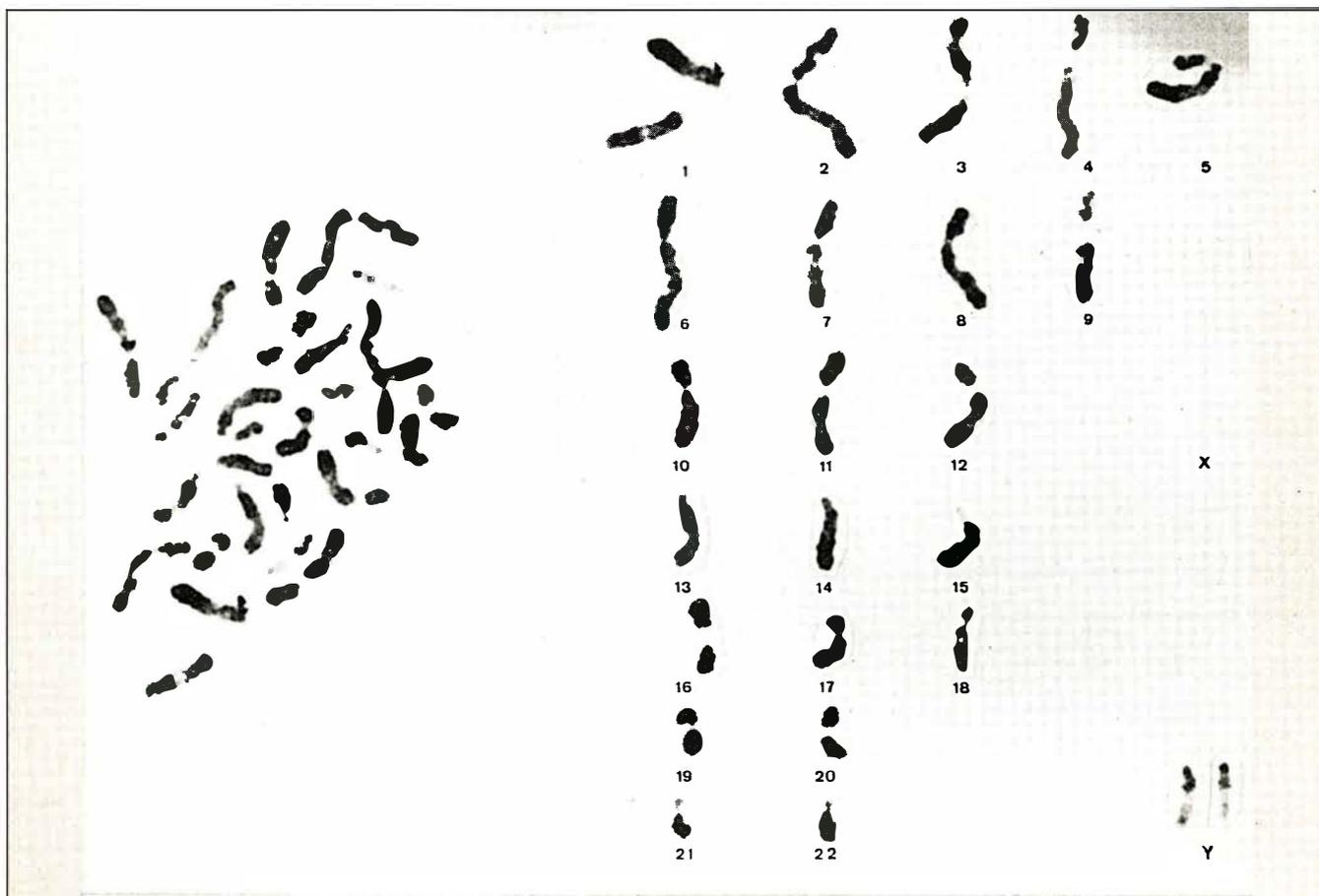


Figure 2. **Caryotype 24, YY d'un spermatozoïde présentant une disomie du chromosome sexuel Y.**

Tableau III
LES DIFFÉRENTES TRANSLOCATIONS ÉTUDIÉES
ET LES FRÉQUENCES DE DÉSÉQUILIBRES OBSERVÉES
DANS LE SPERME DES PORTEURS

Translocations	Pourcentages de caryotypes déséquilibrés
Robertsoniennes	
t(13 ; 14)	8 %
t(14 ; 21)	13 %
Réciproques	
t(2 ; 5)	65 %
t(3 ; 16)	63 %
t(4 ; 17)	43 %
t(5 ; 11)	30 %
t(5 ; 13)	23 %
t(5 ; 18)	19 %
t(6 ; 7)	49 %
t(6 ; 14)	32 %
t(7 ; 14)	70 %
t(8 ; 15)	63 %
t(9 ; 10)	51 %
t(9 ; 18)	66 %
t(11 ; 22)	77 %

quences de ce type d'anomalie consistent essentiellement en un risque d'avortement de l'ordre de 10 % et en un risque de malformation inférieur à 1,3 % [25]. Dans les deux cas analysés, aucune forme déséquilibrée n'a été observée dans le sperme, ce qui expliquerait le faible taux d'anomalies à terme. De telles études incitent à espérer un développement de la cytogénétique des gamètes appliquée à l'ensemble des anomalies chromosomiques.

Conclusions et perspectives

La cytogénétique du sperme se révèle être une voie d'investigation riche en enseignements. Son intérêt scientifique est évident, le spermatozoïde étant l'ultime cellule de la spermatogénèse et de ce fait le vecteur des anomalies chromosomiques d'origine paternelle.

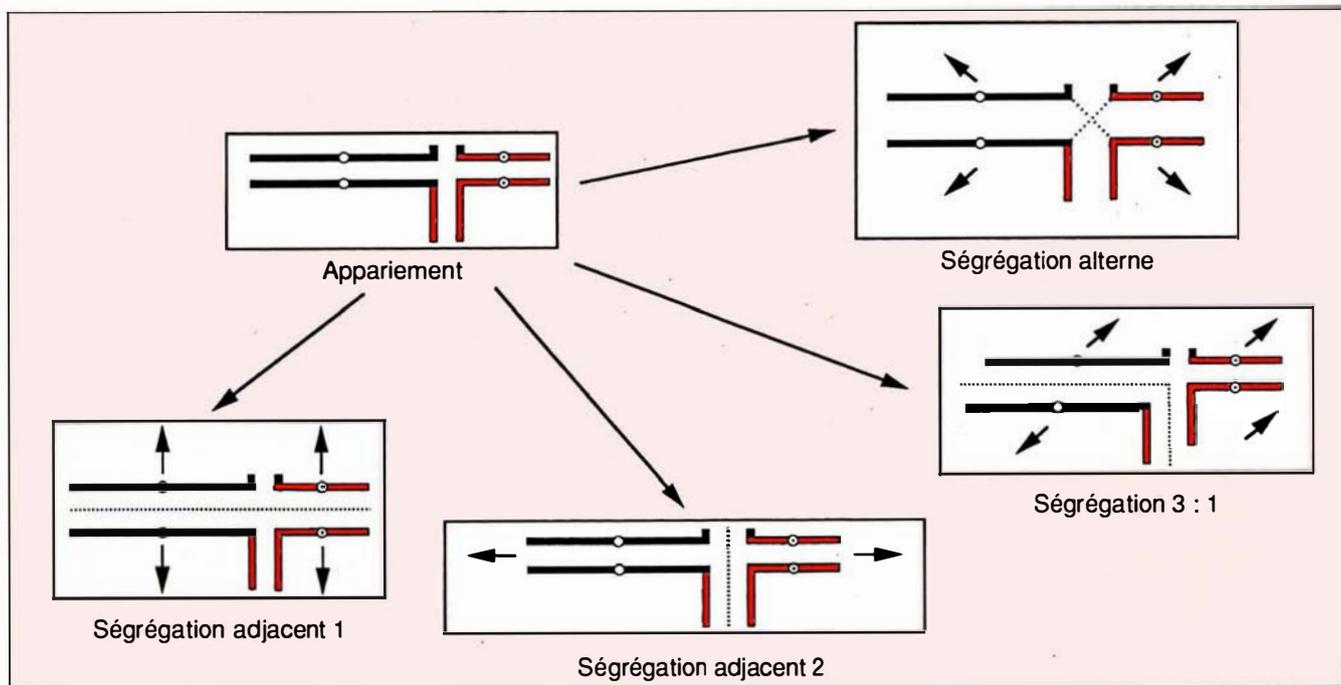


Figure 3. **Schématisation des modes de ségrégation méiotiques des translocations réciproques lors de la 1^{re} division méiotique.** Dans la ségrégation alterne, la moitié des gamètes portent les 2 chromosomes normaux et l'autre moitié les 2 chromosomes remaniés. Les zygotes formés sont donc normaux ou « équilibrés ». Les autres types de ségrégations (adjacent 1, adjacent 2 et ségrégation 3 : 1) aboutissent à des déséquilibres chromosomiques qui se traduisent par des monosomies et (ou) des trisomies partielles (ségrégations adjacent 1 et 2) ou totales (ségrégation 3 : 1).

Le système de fécondation *in vitro* homme-hamster constitue un outil de recherche unique pour l'étude des mécanismes de la fécondation, ses causes d'échec et la génétique des gamètes. Outre l'analyse des mécanismes de transmission des anomalies chromosomiques, la voie de recherche la plus prometteuse pourrait désormais être orientée vers l'étude de certains facteurs étiologiques des aberrations chromosomiques. De nombreux facteurs environnementaux peuvent en effet interférer avec les processus de ségrégation méiotique. Ainsi, deux études récentes [26, 27] font état d'une augmentation significative du taux d'anomalies dans le sperme de sujets cancéreux traités par radiothérapie. D'autres travaux en cours portent sur l'effet de l'âge paternel et du vieillissement des gamètes. Ces applications sont susceptibles de permettre une meilleure prévision de certaines maladies chromosomiques ■

Summary

Cytogenetics of human sperm

Sperm cytogenetics was carried out using technique of *in vitro* heterospecific human-hamster fertilization. Chromosomal analysis of 7355 spermatozoa from 93 normal men have been performed. The mean frequency of chromosomal abnormalities is 10 % and structural aberrations are more common than numerical abnormalities. Male contribution to the genesis of chromosomal abnormalities in human zygotes appears to be minor, and sperm chromosomal constitution does not seem to influence ferti-

zing capacity. Sperm chromosome complements have been also studied in men heterozygous for different translocations and inversions. In carriers of reciprocal translocations, rates of imbalances range from 19 % to 77 %. All type of segregations are found in sperm but the majority of imbalanced complements results from adjacent 1 segregations. No imbalances have been observed in patients with inversions. Other applications of sperm cytogenetics are still going on.