



American Hospital of Paris



# Impact du Conseil Génétique en Assistance Médicale à la Procréation

12èmes journées sur l'Assistance Médicale à la  
Procréation de l'Hôpital Américain de Paris  
24-25 novembre 2011



Avant tout traitement, un minimum d'informations doit être transmis aux couples selon les données actuelles :

- Risque de transmission d'une anomalie chromosomique parentale
- Risque d'anomalies chromosomiques de novo (gonosomiques)
- Risque de transmettre un problème d'infertilité à sa descendance
- Données actuelles sur le suivi des enfants nés après FIV/ICSI sont rassurantes.





## ●●● Consultation génétique : Les buts

- comprendre l'origine de l'infertilité
- recherche des antécédents familiaux pour dépister couples à risque
- offrir un conseil génétique éclairé
  - décision concernant le type de PMA
  - décision concernant le diagnostic prénatal





## ●●● Anomalies chromosomiques

- Anomalies de nombre des chromosomes sexuels :  
8 à 10 x plus fréquentes chez les azoospermiques et OAT que dans la population générale
- Anomalies de structure :  
8 à 10 x plus fréquentes chez les hommes infertiles



## 47,XXY(1)

- Jusqu'à 10% des azoospermies
- Faut-il absolument rechercher la mosaïque ? 7 à 8% dits « homogènes » sont des mosaïques.
- Augmentation faible mais significative de disomies XX ou XY dûe à l'environnement testiculaire de mauvaise qualité (rôle sur la malségrégation à la méiose)





## 47,XXY(2)

- Double problème de la prise en charge de ces patients:
  - Biopsie testiculaire indiquée ?
  - Surveillance des grossesses obtenues ?





## Remaniements de structure

Translocations robertsoniennes et réciproques +++,  
SMC, inversions.

- Conséquence sur la spermatogénèse liée aux interactions entre chromosomes transloqués et vésicule sexuelle.
- Proposition d'un DPN ou DPI
- Simple surveillance si tous les modes de transmission déséquilibrés sont théoriquement incompatibles avec un développement foetal normal.



## ●●● Situations irréversibles (1)

### Mâle XX

1/20 000

Recombinaison inégale entre Xp et Yp en méiose I chez le père.

Chromosome X SRY+





## ●●● Situations irréversibles (2)

**Translocations robertsoniennes entre homologues : rob (13q13q), rob(21q21q),...**

- Très rares
- 100% de risque de déséquilibre soit en monosomie soit en trisomie





## ●●● Situations irréversibles (3)

- Certaines translocations impliquant le bras long du chromosome Y.
- Isochromosomes pour le bras court de l'Y
- Translocations X-autosomes





# ●●● Situations à haut risque de déséquilibre chromosomique (1)

Indications de DPI +++

**Translocations robertsoniennes impliquant le chromosome 21 : rob(13q21q), rob(14q21q), rob(15q21q)**

-

Risque sexe dépendant : 15% si la femme est porteuse vs 1% si l'homme est porteur.

**Inversions péricentriques : > 50% de la taille du chromosome inversé**

Risque d'aneusomie de recombinaison +++





- Situations à haut risque de déséquilibre chromosomique (2)

## Translocations X-autosomes

Risque global de de transmettre une anomalie chromosomique fonctionnelle ou déséquilibrée estimé entre 20 et 40%

Conséquences de l'inactivation de l'X





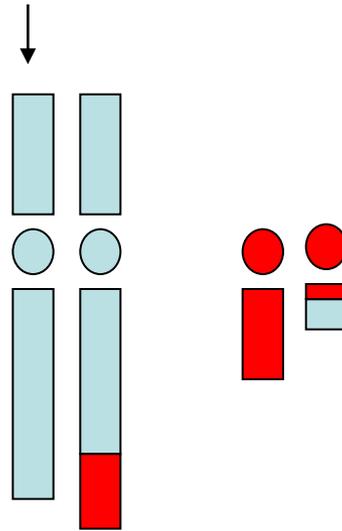
Ségrégation adjacente 1 et 3:1 +++

Risques moindres : Variant Turner, Trisomie X partielle, Klinefelter partiel

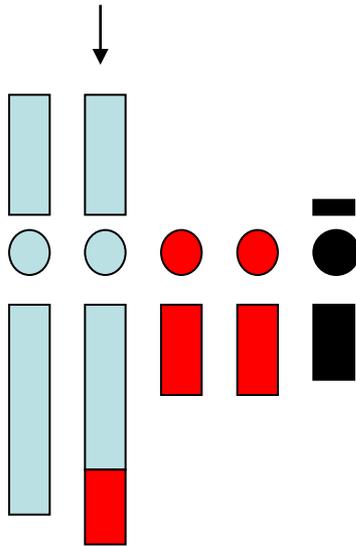
Risque grave : disomie fonctionnelle partielle de l'X

Risques graves de trisomies/monosomies partielles de l'autosome impliqué

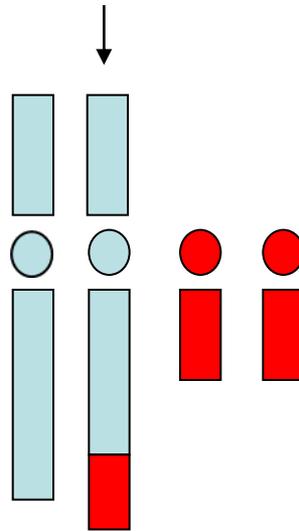




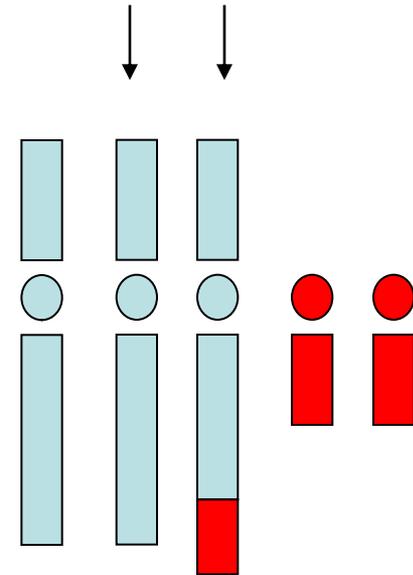
Mère t(X;22)



Variant Klinefelter

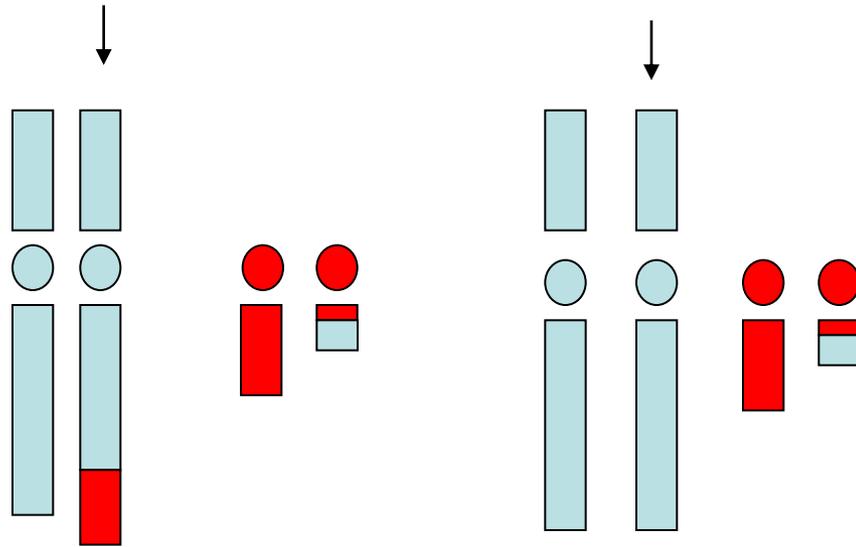


Variant Turner

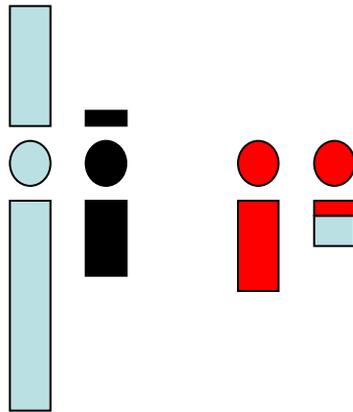


Trisomie X partielle

Chez la fille



Chez le garçon



Disomie fonctionnelle de l'X



# ●●● Anomalies Génétiques et PMA

## Maladies à expansion de triplets





## ●●● Maladies à "expansion de triplets": mutation dynamique

### Anticipation

- Prémutation: taille de triplets instable sans phénotype
- Changement de taille de triplet du parent à sa descendance Dépend du sexe du parent atteint
- Sévérité du phénotype accrue cours des générations successives. Transmission « dominante »





# Dystrophie myotonique de Steinert

Myotonie associée à des troubles de conduction cardiaque et des troubles endocriniens qui peuvent conduire à une hypofertilité.

Prévalence 1/ 20 000

Gène DMPK au locus 19 q 13 - 2

Augmentation de la taille des triplets CTG supérieur à 37





## ●●● Insensibilité aux androgènes : Syndrome de Kennedy

Gène AR au locus Xq11-q12

- Mode récessif lié à l'X

- Résultat normal : nombre de répétitions CAG < ou égal à 34

- Mutation répétition de triplets CAG sup à 38

- Fréquence 1/ 36 000 garçons

- Gynécomastie à la puberté, fertilité réduite en raison d'une anomalie fonctionnelle du récepteur aux androgènes et amyotrophie spinobulbaire progressive.





## Syndrome de l'X fragile

Gène FMR1 au locus Xq27.3

Triplet CGG

- Une femme sur 350 est porteuse d'une prémutation
- Prévalence 1/4.000 garçon
- Cause génétique la plus fréquente du retard mental





## X fragile

### Les quatre statuts moléculaires

6 à 49 répétitions CGG : NORMAL

Stable d'une génération à l'autre

50 à 54 répétitions CGG : NORMAL  
INTERMEDIAIRE

Instabilité méiotique possible mais modérée

Pas de passage à la mutation complète





## X fragile

### Les quatre statuts moléculaires

55 à 200 répétitions : PREMUTATION

- 1/350 femme est porteuse d'une prémutation dont environ 25% auront une IOP (insuffisance ovarienne précoce) ou « normale » mais faible réponse à la stimulation ovarienne
- Instable à la méiose : amplification du nombre de triplets avec risque de passage à la mutation complète si méiose féminine.





# ●●● Résolution du paradoxe de Sherman

## Etude collaborative de 13 laboratoires

TailleCGG de la séquence CGG chez la mère	Nbre d'enfants prémutés	Nbre d'enfants mutés	
50 - 59	35	2	5,4%
60 - 69	124	29	19%
70 - 79	65	64	49,6%
80 - 89	76	206	73%
90 - 99	34	224	86,8%
100 - 109	4	151	97,4%
110 - 129	7	189	96,3%
129 - 200	0	121	100%

---

Nolin et al. Am J Hum Genet 2003,72: 454-464



## X fragile



### Les quatre statuts moléculaires

>200 répétitions: **MUTATION COMPLETE**

- Hyperméthylation
- Le gène ne s'exprime plus (conséquence de la méthylation)
- Phénotype muté avec comme conséquence un retard mental.





●●● **CONSEIL GENETIQUE et X fragile**

Dans le cas d'une patiente « prémutée »

Proposition d'un DPI **MAIS**

Actuellement, plus de deux ans avant une prise en charge chez des patientes qui ont un risque de ménopause précoce **ET** obligation d'une informativité de la famille (diagnostic génétique indirect)





## ●●● CONSEIL GENETIQUE ET X fragile

ou DPN avec la possibilité d'un diagnostic de certitude précoce sur un prélèvement de villosités choriales **MAIS** pour certains couples avec un risque de 1/ 2 d'avoir un foetus atteint.





●●● **Anomalies Génétiques et PMA**

**Gène CFTR**

**Microdélétion de l'Y**

**Génétique des populations**





# Gène de la Mucoviscidose et Infertilité

Gène CFTR au locus 7 q 31.2 Transmission Récessive Autosomique

	fréquence à la naissance	fréquence hétérozygotes
Caucasiens	1/ 4 600	1/ 30
Moyen-Orient	1/ 4 400	1/ 33
Hispaniques	1/ 8 500	1/ 46
Noirs Américains / Africains	1/ 20 000	1/ 70
Asiatiques	1/ 32 400	1/ 90

d'après Monaghan et Feldman, Prenat Diagn 1999; 19:604-609

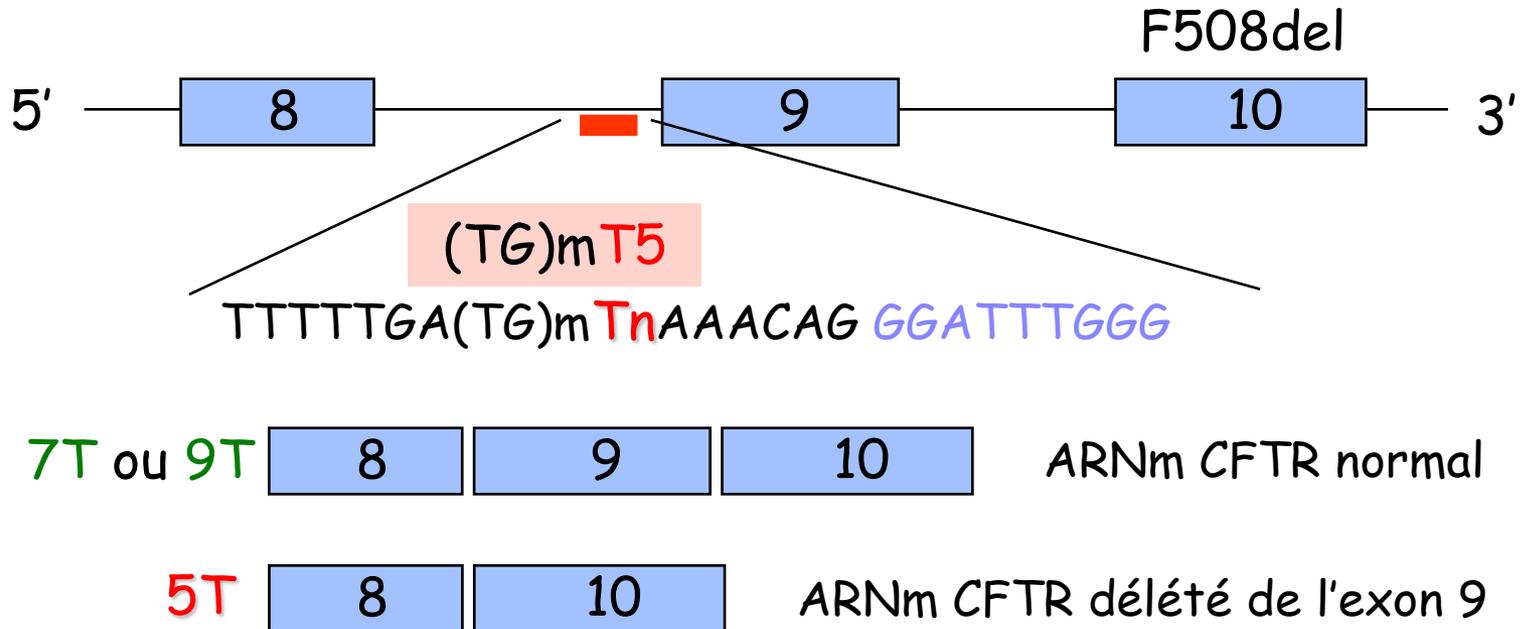


# Absence Bilatérale des Canaux Déférents (ABCD)

- 9 à 25% des infertilités masculines sont dues à des azoospermies obstructives. Parmi celles-ci, l'ABCD diagnostiquée par
  - • Examen clinique
  - • Spermogramme et biochimie séminale
  - • Examens morphologiques : échographie
  - • Ponction épидидymaire exploratrice



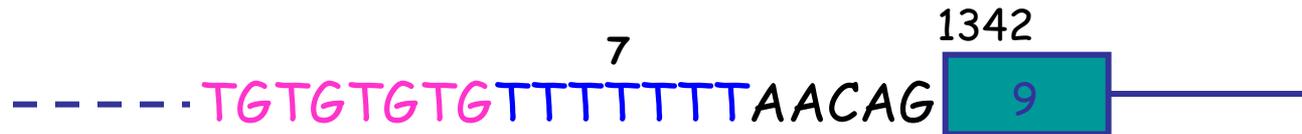
# Modulation du phénotype par le variant d'épissage de l'intron 8



# Etude complète de l'IVS8

IVS8TGmTn

c.1342-14(TG)m-13(T)n



Male infertile ABCD/CF non classique

IVS8TG11T5: 10.2 %

IVS8TG12T5: 77.6 %

IVS8TG13T5: 12.2 %

Male fertile (%)

IVS8TG11T5: 77.8 %

IVS8TG12T5: 22.2 %

IVS8TG13T5: 0 %



## ●●● ABCD et génotypage CFTR Bilan à proposer

Recherche des 36 mutations les plus fréquentes associées au variant 5T

Si le variant 5 T est présent : analyse du variant (TG)m

Séquence de tout le gène pour trouver un statut d'hétérozygote composite

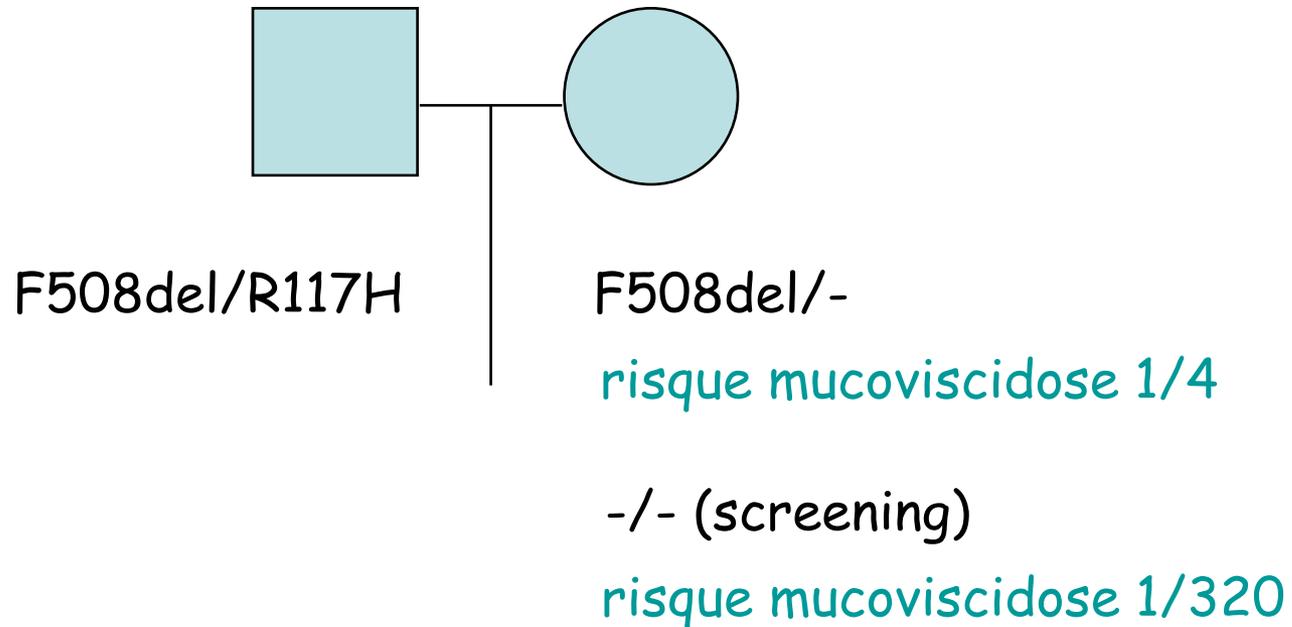


## ABCD et génotype *CFTR*

	<i>Nb patients</i>	% Patients mut/mut	% Patients		mut CFTR %	IVS8-5T	F508del	R117H
			mut/mut	mut/-				
Chillon, 1995	102	78	88	67	21	21	1	
Costes, 1995	45	80	88	86	25	25	3	
Bienvenu, 1995	64	45	80	62.5	14	21	4.7	
Claustres, 2000	327	71	87	79	16	22	4.4	

Génotype le plus fréquent: **[F508del]+[IVS8-5T] = 30%**

# Etude de la conjointe



C'est l'étude de la conjointe qui permet l'évaluation du risque pour la descendance

# Etude de la conjointe

Recherche des mutations fréquentes chez la conjointe  
et + en fonction du génotype chez l'ABCD

2 mutations CF  
(ex : F508del/R117H)

1 mutation CF  
+ 1 mutation  
CF/CFTR?

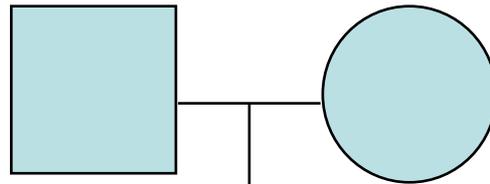
1 mutation CF  
+ 1 mutation CFTR  
ou variant 5T

0-1 mutation CF  
ou variant 5T seul

Etude complète

Mutations origine  
géographique

●●● Quelle étude pour la conjointe ?



F508del / TG13T5

- / TG13T5

F508del/-

-/TG13T5

TG13T5/F508del : risque infertilité



## ●●● Conseil génétique et *CFTR*

- Aide au diagnostic des ABCD
- Dépistage des couples à risques de forme classique de mucoviscidose (diagnostic prénatal ou pré-implantatoire)
- Informer d'un risque de stérilité
- Sensibiliser à la poursuite du bilan familial





## ●●● Etude du gène *CFTR* et PMA

Doit-on étudier le gène *CFTR* dans les autres situations d'infertilité masculine ?

Au sein des infertilités masculines, seules les ABCD justifient une étude du gène *CFTR*

Pas d'implication du gène *CFTR* dans les anomalies de la spermatogénèse

**Mais:**

- Fréquence accrue des hétérozygotes chez les hommes infertiles (publications contradictoires)
- Dépistage néonatal de la mucoviscidose en France

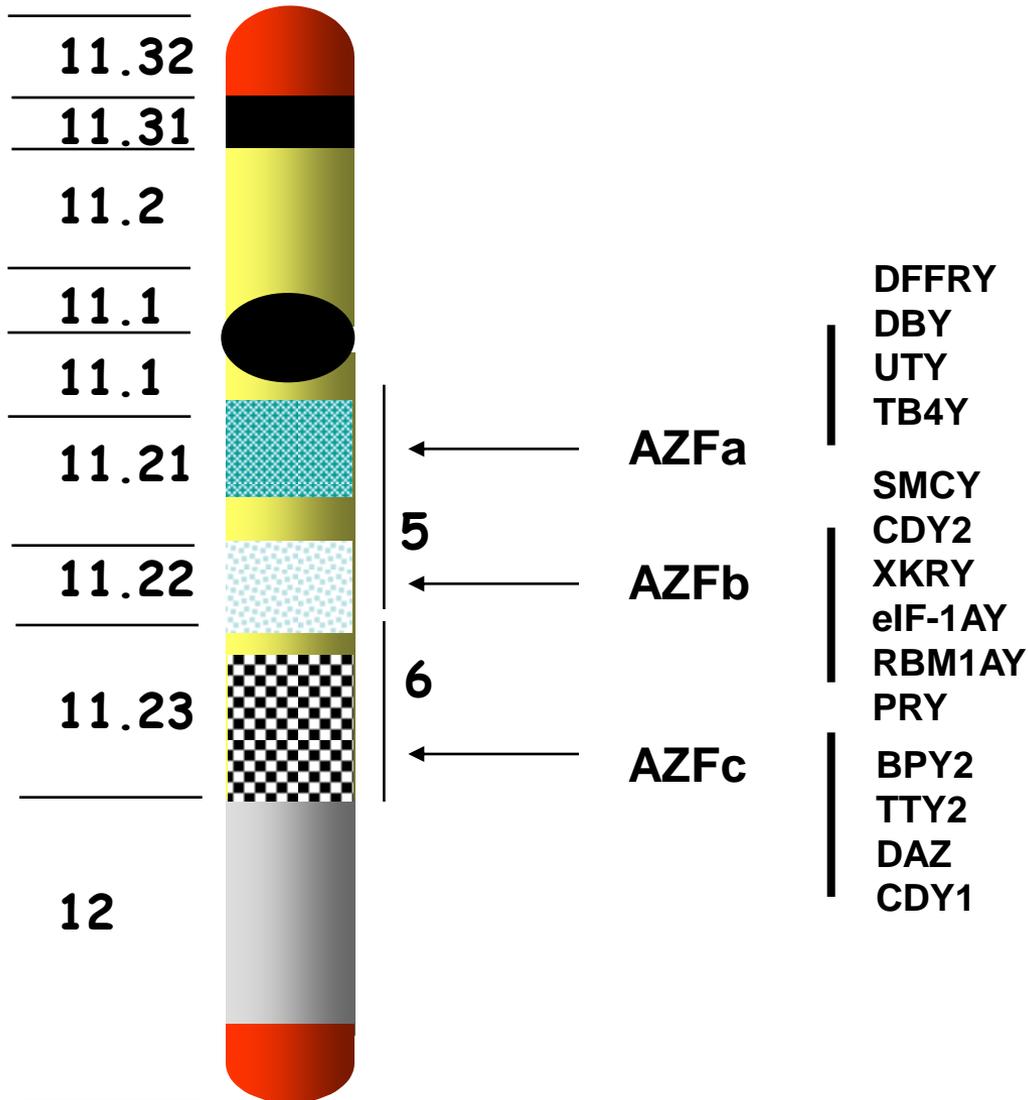


●●● **Anomalies Génétiques et PMA**

**Microdélétion de l'Y**  
**Génétique des populations**



# Microdélétions du chromosome Y (1)



10 à 15% des hommes présentant une oligospermie sévère ou une azoospermie, sont porteurs d'une micro-délétion dans les intervalles 5 ou 6



## ●●● Microdélétions du chromosome Y (2)

**Délétion AZFa (5%):** perte des cellules germinales et SCO

**Délétion AZFb (16%):** blocage en méiose au niveau spermatocytaire.

**Délétion AZFc (60%):** défauts de la spermatogénèse +/- modérés.

**Délétion AZFb+c : 14%**

**Délétion AZFa+b+c : <1%**





## ●●● Microdélétions du chromosome Y (3)

- **Délétion AZFa ou AZFb ou AZFb+c:** mauvais pronostic
- **Délétion AZFc :**
  - ne pas perdre de temps
  - proposer une autoconservation de sperme au patient et informer ce dernier du risque de transmission à une descendance mâle.

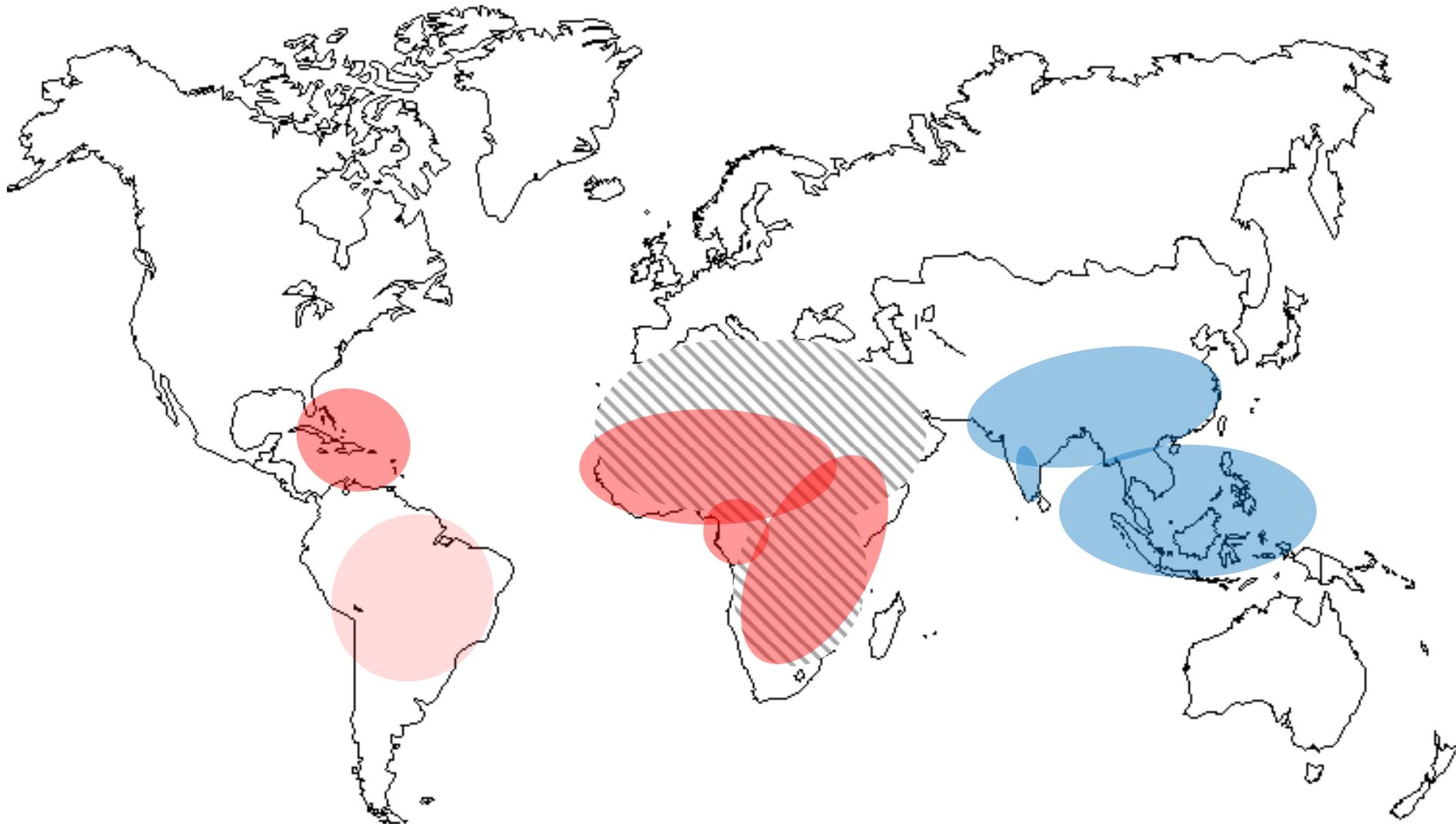




●●● **Anomalies Génétiques et PMA**

**Génétique des populations**

# Drépanocytose, $\alpha$ Thalassémie et $\beta$ Thalassémie





## Drépanocytose

- Hémoglobine S : mutation Béta 6 Glu - Val.
- Maladie récessive autosomique
- Prévalence des hétérozygotes qui sont asymptomatiques est de
  - 25% en Afrique Centrale
  - 15 à 20% en Afrique de l'Ouest et 35% si on ajoute l'Hb C et la B Thal.
  - 10 à 12 % dans les DOM-TOM
  - En Ile de France, 1<sup>ère</sup> maladie génétique avec 1 naissance sur 700.





## Thalassémies

- La transmission est récessive autosomique. Il s'agit le plus souvent d'une délétion et rarement une mutation ponctuelle.
- Les sujets hétérozygotes sont asymptomatiques, la NFS montre un VGM  $<$  à 80 et une hypochromie.
- L'alpha Thal est fréquente en Asie du Sud, en Mélanésie et en Afrique noire.
- La Béta Thal est fréquente en Grèce, Sicile, Sardaigne





## ● ● ● Drépanocytose et Alpha et Bêta Thalassémies

Le dépistage des hétérozygotes est **simple** et se fait dans un LAM en associant

- NFS
- Taux sérique de ferritine
- Electrophorèse de l'Hémoglobine





# TROUBLES AUTOSOMIQUES RECESSIFS LES PLUS FREQUENTS AU SEIN DE LA POPULATION JUIVE ASHKENAZE



<b>Tay Sachs</b>	Grave trouble neurologique dégénératif	<b>1 / 30</b>	<b>5</b>	<b>98%</b>
<b>Canavan</b>	Grave trouble neurologique dégénératif	<b>1 / 40</b>	<b>3</b>	<b>98%</b>
<b>Dysautonomie Familiale</b>	Grave trouble neurologique sensoriel	<b>1 / 32</b>	<b>2</b>	<b>&gt;99%</b>



# TROUBLES AUTOSOMIQUES RECESSIFS

## ●●● LES PLUS FREQUENTS AU SEIN DE LA POPULATION JUIVE ASHKENAZE

Dépistage des Hétérozygotes se fait par la recherche des principales mutations.

- Laboratoire de Biologie Moléculaire
- Conseil Génétique recommandé avec signature des consentements et informations aux patients.





## Conclusion

Le Conseil Génétique va le plus souvent permettre de donner un avis favorable pour une PMA et avant qu'une grossesse démarre donner des informations aux couples afin qu'ils puissent décider la meilleure stratégie si un diagnostic prénatal est conseillé.

DPI ou DPN ?





## Remerciements

- **Jean-Marc COSTA**  
(Laboratoire Cerba, Saint Ouen l'Aumone)
- **Etienne MORNET**  
(Laboratoire SESEP, Versailles)
- **Catherine COSTA**  
(Laboratoire de Génétique, Henri Mondor, Créteil)

