

Consultation génétique : Les buts

- comprendre l'origine de l'infertilité
- identifier des atteintes syndromiques (prophylaxie pour l'individu)
- mieux estimer la probabilité de réussite de la méthode de PMA
- offrir un conseil génétique éclairé
 - décision concernant le type de PMA
 - décision concernant le diagnostic prénatal

Les anamnèses

Question (proband ou famille)

- problèmes pulmonaires ou digestifs
- Infertilité masculine/ ambiguïté sexuelle
- symptômes neuromusculaires?

Maladie (transmission)

- Mucoviscidose (A.R.)
- Syn. Cils Immobiles (A.R.)
- Insensibilité (partielle) aux androgènes (X.L.R)
- maladie de Kennedy (L.X.R)
- Myotonie de Steinert (A.D.)

Who underwent ICSI?

(Bonduelle et al., 1999)

- **Couples with long/standing infertility : 7374**
cycles with 74,520 oocytes (ICSI carried out
in 96.9% of cycles scheduled)
- **Spermatozoa from:**

| | |
|---|-----------------|
| ejaculate : | 86.8% of cycles |
| freshly-collected epididymal sperm : | 2.2% |
| frozen/thawed epididymal sperm : | 1.8% |
| testicular spermatozoa : | 9.3% |

Genetics evaluation

(Bonduelle, HUM REPROD 14:243, 1999)

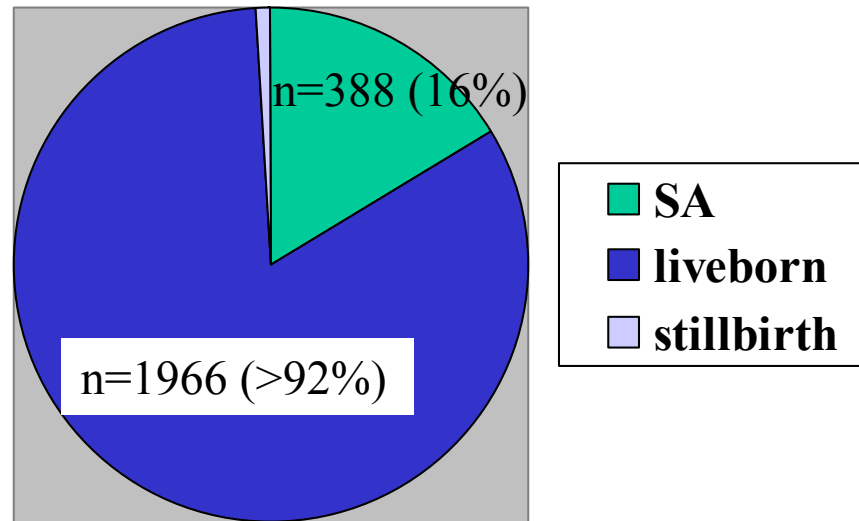
- All couples evaluated for potential increased genetic risk:
 - before ICSI or at 6-8 weeks pregnancy
 - 85% seen for counseling
- karyotype routinely performed in couple
 - 4.8% anomalies in men
 - 1.5% anomalies in women
- CF screen routinely offered
 - 7 couples carriers by screen
- 60 couples had increased risk for monogenic disorders

Outcome of pregnancies

(excluding terminations)

(Bonduelle et al., 1999, HUM REPROD 14:243-264)

N=21 (1.06%)



Malformations: in 7 TABs and 4 IUDs

at birth, in **2.3%** of babies born alive;

up to 1 year: total of **3.4%** (no particular organ system)

1082 fetuses tested
prenatally

ANOMALIES

690 amnios

15 abnormal

18 *de novo* (1.66%)

- *9 sex chromosome ano.*
- *5 autosomal trisomies*
- *4 structural anomalies*

10 inherited

382 CVS

13 abnormal

Abnormal fetal karyotypes after ICSI

(Bondeulle et al., 1999, HUM REPROD 14:243-264)

- 18 cases had de novo aberrations
- not expected because of maternal age (mean of 32.5)
- value of **0.83%** of sex chromosomal anomalies is **4x higher than in newborns**
- linked to male infertility in most of these couples
- increased incidence of **de novo structural aberrations (0.36%)** as well (3-4x more than expected)

Pre-ICSI counseling

(while awaiting more definitive data.....)

Bonduelle et al., HUM REPROD 14:243-264

Before any treatment is started, patients should be informed of available data:

- risk of transmitting (parental) chromosomal aberrations
- risk of de novo, mainly sex chromosome, anomalies
- risk of transmitting fertility problems to offspring
- no increased incidence of congenital malformations

A Genève: Scénario 1- Azoospermie

Bilan urologique: Agénésie des déférents

20 (+) CFTR mutations testées

Mutation identifiée

Aucune mutation identifiée

**Analyse de mutation chez
conjointe (1/23...) (et famille)**

Mutation identifiée chez elle

**Stop bilan génétique (sauf
symptômes cliniques); diagnostic
prénatal pas possible**

**risque 1/4 pour enfant;
prénatal possible**

Analyses de la famille!

Stérilité et mutations du gène CFTR (mucoviscidose) :CAVD

Dork et al. (1997) Distinct spectrum of CFTR gene mutations in congenital absence of vas deferens. HUM GENET 100:365-377:

- **75% des hommes avec agénésie uni- ou bilatérale possèdent une altération (mutation ou variante) génique sur les deux chromosomes**
- **Spectre de mutations différent par rapport à la mucoviscidose clinique (aucun homme avec homozygosité pour deltaF508) ; 46 mutations et variantes différentes (surtout des mutations « missense »)**
- **CAVD est confirmé, dans une population allemande, comme une forme de mucoviscidose ayant une expression génitale, et avec des mutations distinctes**

Mutations CFTR chez les hommes avec spermogramme anormal (13 mutations “muco”)

(van de Ven et al.(1996) HUM REPROD 11:513-517)

Diagnostic

- normospermie
- **anomalies**
- azospermie
- asthénospermie
- teratospermie
- oligospermie
- OA
- OT
- OAT
- AT

Nombre mutations /no.chrom.

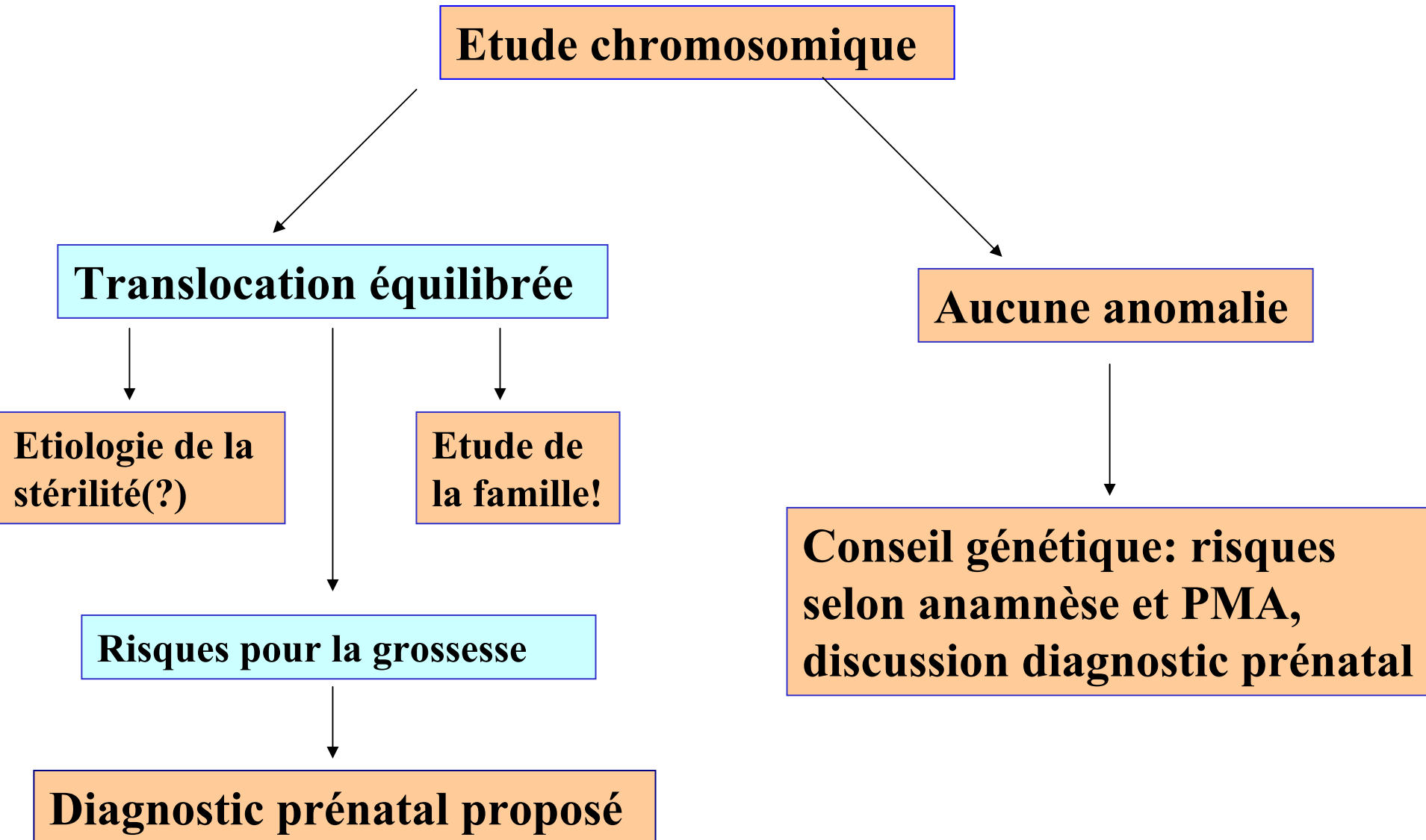
- 0 / 52 (0%)
- **18/202 (8.9%)**
- 4 / 42 (9.5%)
- 5 / 54 (9.2%)
- 1 / 8 (12.5%)
- 0 / 8 (0%)
- 1 / 10 (10%)
- 1 / 14 (7.1%)
- 5 / 32 (15.6%)
- 1 / 34 (2.9%)



Infertilité et mutations du gène CFTR (mucoviscidose)

- Nous testons également un “polymorphisme” du gène CFTR
 - se trouvant dans de *l'intron 8*
 - 3 alleles: 5T, 7T, 9T
 - Le 5T est associé avec une élimination de l'exon 9
 - effets sur la quantité d'ARN messager
- Cette variante est trouvée plus fréquemment dans la population infertile, mais il ne s'agit *pas* d'une mutation responsable de la mucoviscidose (pas étudiée en diagnostic prénatal!)

Scénario 2 : OAT



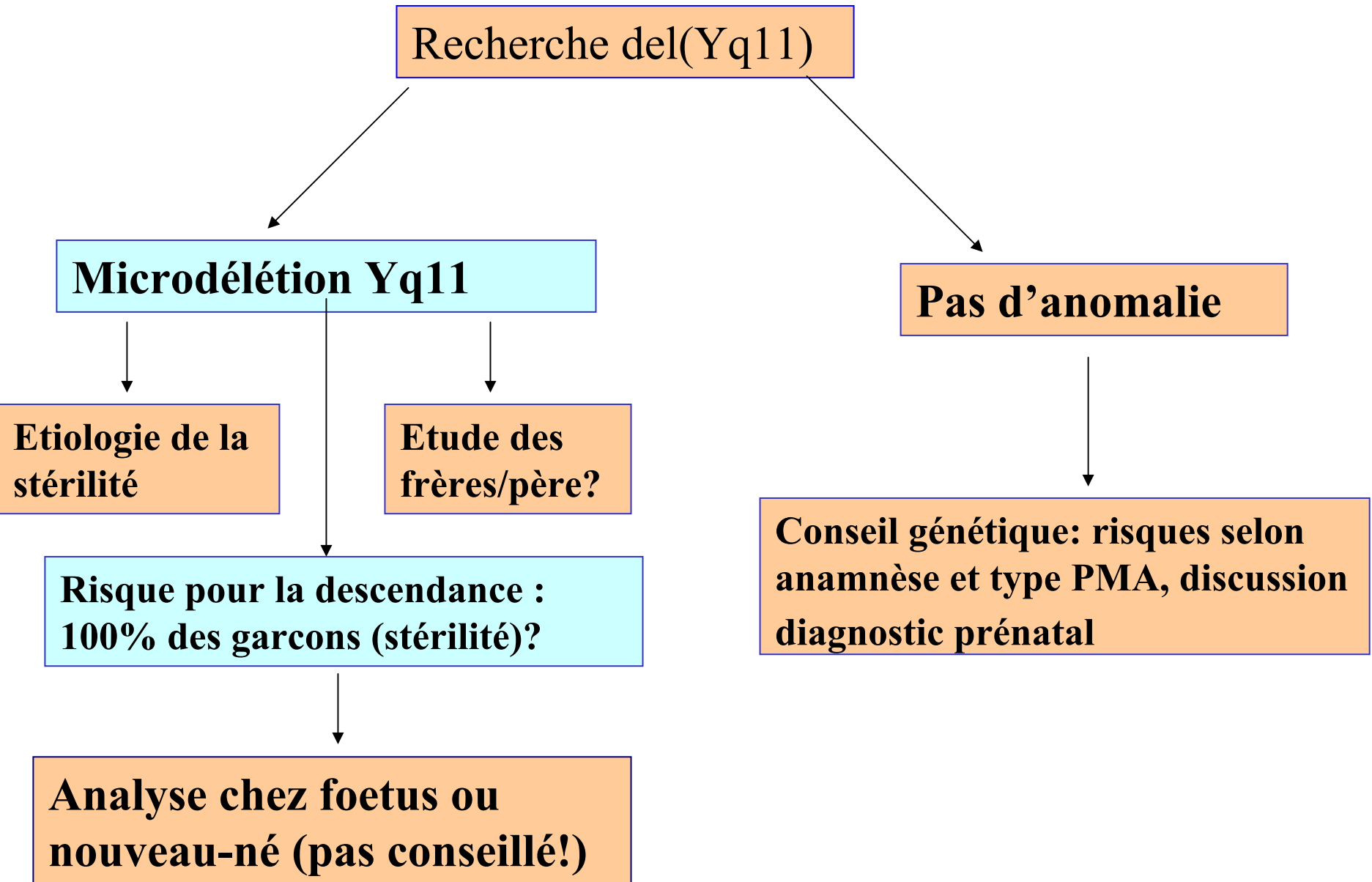
Anomalies numériques des chromosomes sexuels

- **8 a 10x** plus fréquentes chez azoospermiques et OAT que dans la population générale
- **47,XXY**
 - stérilité définitive?
 - Risque théorique de transmission 50%; basée sur 47,XYY et 47,XXX, risque réel environ 1%
- **mosaïque 46,XY / 47,XXY**
 - rôle dans l'augmentation de fréquence des anomalies des chromosomes sexuels chez les enfants nés après ICSI?

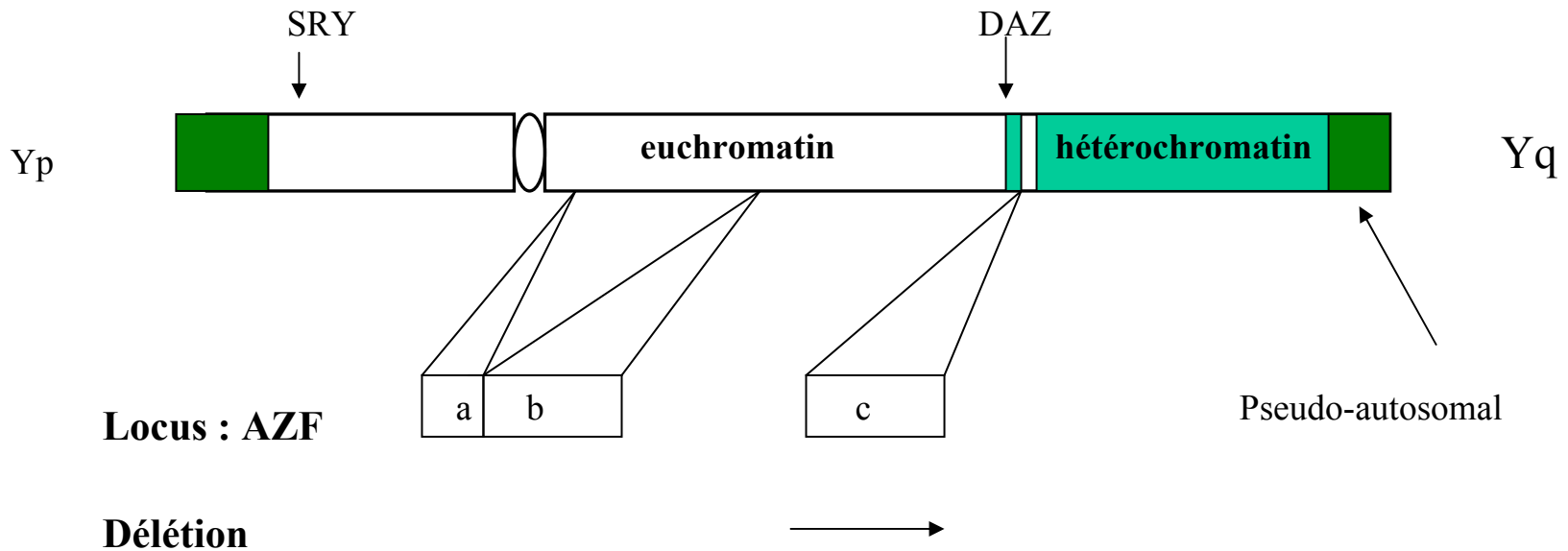
Anomalies structurelles autosomiques

- Translocations, inversions.....
- 4 à 6x plus fréquentes chez les azoospermiques et OAT que dans la population générale
- spermatogénèse défectueuse par perturbation de la meiose
 - asynapsis : défaut appariement au niveau des points de cassure
 - interaction X-autosomes: association avec la vésicule sexuelle

Scénario 3 : OAT sévère



Microdélétion du chromosome Y, dans la région AZF



Selon loci testés et critères d'inclusion, 5-20% d'hommes infertiles ont une délétion

Scénario 4 : Analyses génétiques négatives

Stérilité idiopathique

```
graph TD; A[Stérilité idiopathique] --> B[Risques liés à la technique de l'ICSI]; A --> C[Risques de base ou selon anamnèse]; B --> D[Amniocentèse proposée]; C --> E[Diagnostic prénatal : de type invasif ou non?];
```

Risques liés à la technique de l'ICSI

Amniocentèse proposée

Risques de base ou selon anamnèse

Diagnostic prénatal : de type invasif ou non?

Bilan génétique pre-PMA (ICSI)

Essentiel

- caryotype chez lui
- mutations CFTR en cas d'infertilité obstructive (ABCVD)
- si lui est porteur, CFTR chez elle

A recommander

- caryotype chez elle
 - suggéré même si facteur masculin majeur!
- Mutations CFTR chez lui en cas d'OAT sévère (<1 million/ml)

Eventuellement

- délétion Yq11 (AZF)
- résistance aux androgènes, Steinert, etc.

Risques reproductifs et ICSI

- liés à la génétique du père (parents)
 - transmission d'une translocation, d'une délétion de l'Y, d'une maladie monogénique
- liés à la technique
 - sélection des spermatozoïdes ?
 - dommage à l'embryon?
- liés aux deux facteurs
 - probabilité plus haute de fertilisation par un spermatozoïde diploïde (XX ou XY)

PMA et génétique à l'avenir...

- plus de connaissances biologiques
- plus de gènes identifiés (testables?)
- de plus en plus de questions nouvelles (voir prochaine diapositive)
- Un pronostic reproductif plus précis
- MAIS, conseil plus difficile, car
 - encore des choix, des frais, des répercussions psychologiques.....

“Atypical decondensation of the sperm nucleus, delayed replication of the male genome, and sex chromosome positioning following intracytoplasmic human sperm injection (ICSI) into golden hamster eggs : does ICSI itself introduce chromosomal anomalies?”

Terada et al., FERTIL STERIL 2000;
74:454-460.