SYNLAB

Les analyses génétiques dans la procréation médicalement assistée

Information destinée aux patient-e-s **4**

Analyses de premier niveau **5**

Analyse du caryotype 5

Mucoviscidose (CFTR) 6

Atrophie musculaire spinale (SMA) 7

Récepteur de FSH (FSHR) 8

Facteurs de la coagulation: facteur II, facteur V, MTHFR, PAI1 9

Analyses de deuxième niveau **10**

Syndrome de l'X fragile les maladies associées:
Détermination de la prémutation 10

Facteurs de la coagulation 12

HLAG: Détermination de la variante 3'UTR del/ins 14bp 13

Troubles alimentaires: La maladie cœliaque et l'intolérance au gluten 14

Microdélétions du chromosome Y (AZF) 16

MTHFR: Méthylène tétrahydrofolate réductase 17

FSH et FSHR 18

Défensine B126 (DEFB126) 19

Information destinée aux patient-e-s

Les problèmes d'infertilité sont déterminés en grande partie par des facteurs génétiques. Ces facteurs sont multiples et ne sont pas tous connus, malgré les découvertes que l'on fait chaque jour dans ce domaine.

Vous trouverez ci-après une liste présentant les examens génétiques qui devraient être effectués avant le début d'une thérapie. Ces examens sont importants pour:

- Prévenir des complications pendant la thérapie
- Déterminer s'il y a des risques de transmission d'une maladie génétique à l'enfant à naître
- Déterminer si possible les causes de l'infertilité
- Choisir la thérapie la plus appropriée pour résoudre le problème

Sur la base de l'anamnèse personnelle, certains de ces tests sont conseillés à chaque couple.

Selon l'analyse et l'indication, il est possible que la caisse maladie ne rembourse pas l'analyse.

Analyses de premier niveau

Analyses proposées à tous les couples avant la PMA.

Analyse du caryotype

Par «analyse du caryotype», on entend l'étude numérique et structurelle de tous les chromosomes de la cellule. Les cellules, dans le cas présent des cellules sanguines, sont mises en culture in vitro puis analysées dans une phase du cycle cellulaire appelée métaphase, qui permet de visualiser séparément toutes les paires de chromosomes (23 paires chez l'être humain).

Chez la femme et chez l'homme, l'infertilité peut être déterminée par une anomalie au niveau du caryotype, de type soit numérique (chromosomes sexuels) soit structurel (translocations équilibrées, sans perte ni gain de matériel génétique). C'est la raison pour laquelle l'examen du caryotype est conseillé dans les cas d'infertilité féminine ou masculine.

À qui: Lui et Elle
Prélèvement: 5–10 ml de sang hépariné
Temps de remise du rapport: 15 jours ouvrables

Mucoviscidose (CFTR)

La mucoviscidose (ou fibrose kystique, FK) est une des maladies génétiques récessives les plus courantes au sein de la population caucasienne. L'incidence des porteurs d'une mutation du gène CFTR (on connait plus de mille mutations différentes de ce gène) est d'environ 1 sur 25 dans la population générale, tandis que l'incidence des sujets malades est d'environ 1 sur 2500. La proportion de porteurs est plus élevée chez les couples infertiles, dans la mesure où certaines de ces mutations ont pour conséquence l'infertilité chez l'homme.

Il est conseillé à tous les couples d'effectuer ce test avant une thérapie de procréation médicalement assistée. La Société américaine de gynécologie et obstétrique (ACOG) recommande le test à tous les couples avant le planning familial depuis 1999.

Le test examine les 50 mutations les plus courantes en Europe centrale, ce qui couvre environ 80 à 90% des mutations rapportées.

Dans les cas où l'un des partenaires est porteur de la mutation responsable de la fibrose kystique, nous effectuons sur demande le séquençage complet du gène chez l'autre partenaire, de façon à évaluer plus précisément le risque de conception d'un enfant affecté par la maladie.

À qui: Lui et Elle
Prélèvement: 2–5 ml de sang sur EDTA
Temps de remise du rapport: 10 jours ouvrables
Temps de remise du rapport en urgence: < 5 jours ouvrables

Atrophie musculaire spinale (SMA)

L'atrophie musculaire spinale est une maladie neurodégénérative qui affecte des cellules nerveuses appelées motoneurones, dont la fonction est de contrôler les mouvements de la musculature volontaire.

C'est une pathologie caractérisée par une faiblesse musculaire et une atrophie de degré variable, qui affecte particulièrement les membres inférieurs et les muscles de la respiration.

L'incidence de cette maladie est estimée à 1 individu sur 6500 nés vivants, avec une fréquence de porteurs de 1 sur 40. Ce type de maladie représente la première cause de mort par maladie génétique infantile.

La SMA est une maladie autosomique récessive, elle se manifeste seulement si les deux parents (souvent asymptomatiques) sont porteurs d'une mutation (habituellement une délétion) sur le gène SMN1, responsable de la maladie.

Dans le cas où les deux parents sont porteurs, la probabilité que le gène soit transmis à l'enfant à naître, le rendant affecté de SMA, est de 25%.

Quand le test est-il demandé:

- Anamnèse familiale de la maladie
- Dépistage avant le planning familial

À qui: Lui ou Elle (si le test est positif, il est effectué sur l'autre partenaire)
Prélèvement: 2–5 ml de sang sur EDTA
Temps de remise du rapport: 10 jours ouvrables
Temps de remise du rapport en urgence: < 5 jours ouvrables

Récepteur de FSH (FSHR)

Avant de stimuler l'ovulation avec l'hormone FSH, on détermine le génotype du récepteur de cette hormone, à la recherche d'une variante nucléotidique unique. En effet, selon le génotype, la femme répond plus ou moins fortement à la stimulation. Ceci permet d'évaluer au départ la dose optimale de FSH à utiliser, en évitant une stimulation trop faible (hypostimulation) ou une stimulation trop forte (hyperstimulation).

À qui: Elle
Prélèvement: 2–5 ml de sang sur EDTA
Temps de remise du rapport: 10 jours ouvrables
Temps de remise du rapport en urgence: < 5 jours ouvrables

Facteurs de la coagulation: Facteur II, facteur V, MTHFR, PAI1

La stimulation par la FSH provoque chez la patiente une augmentation des estrogènes. Chez les sujets prédisposés génétiquement, ce facteur peut augmenter les risques de développement d'une thrombose veineuse profonde. Une telle prédisposition génétique à la thrombophilie peut être identifiée en testant cinq variantes nucléotidiques sur quatre gènes impliqués dans le processus de la coagulation sanguine (facteur II, facteur V, MTHFR, PAI1), de façon à pouvoir adresser les patients à risque à un spécialiste avant d'entreprendre la stimulation hormonale.

En outre, ces mutations peuvent entraîner une augmentation du risque d'avortements spontanés à répétition et de problèmes durant la grossesse; ces tests sont donc indiqués pour évaluer l'administration d'un anticoagulant pendant le traitement et pendant la grossesse.

À qui: Elle
Prélèvement: 2–5 ml de sang sur EDTA
Temps de remise du rapport: 10 jours ouvrables
Temps de remise du rapport en urgence: < 5 jours ouvrables

Analyses de deuxième niveau

Analyses proposées de manière ciblée, en fonction de l'anamnèse personnelle et familiale.

Syndrome de l'X fragile et les maladies associées: Détermination de la prémutation

Le syndrome de l'X fragile est la cause la plus fréquente du retard mental héréditaire (environ 1/3000 sujets de sexe masculin affectés). Le syndrome est causé par l'expansion anormale d'un petit morceau d'un gène, le FMR1, composé d'une séquence répétée plusieurs fois et situé sur le chromosome X. C'est pourquoi sa transmission est liée au chromosome X et les sujets masculins sont en général plus affectés que les femmes. La maladie est présente uniquement si l'expansion dépasse un nombre déterminé de répétitions, ce que l'on appelle une «mutation complète». Entre le nombre normal de répétitions et la mutation complète, il y a une zone dite «intermédiaire» et une zone dite «prémutée». La prémutation peut être instable, c'est-à-dire s'allonger avec le passage des générations, et causer le syndrome dans les générations suivantes. L'instabilité ne s'observe pratiquement que lors du passage de mère en fils/fille et non lors du passage de père en fils/fille. Dans la population caucasienne, on estime que l'incidence des porteurs d'une prémutation se situe aux environs de 1/150.

On connait deux maladies liées à la présence d'une prémutation:

- Une condition de trémor et d'ataxie après l'âge de 50 ans, surtout chez les hommes
- Une insuffisance ovarienne précoce (POI ou POF), chez 20 à 30% des femmes porteuses d'une prémutation

Le test permettant de déterminer la présence d'une prémutation est important pour établir s'il y a un risque de conception d'un enfant atteint du syndrome et, le cas échéant, pour que l'on puisse proposer une analyse prénatale ou pré-implantatoire.

Le résultat permet également de déterminer s'il y a, au sein de la famille, d'autres femmes à risque de transmettre la maladie.

Le test est proposé aux patientes présentant une ou plusieurs des indications suivantes:

- Anamnèse familiale positive pour le syndrome de l'X fragile ou pour des retards mentaux légers à graves à l'étiologie inconnue
- Anamnèse familiale de ménopause précoce (< 40 ans) ou anticipée (< 45 ans): Mère, sœur, tante, grand-mère
- Anamnèse familiale de troubles neurologiques (tremblements, traits autistes, autisme, retard mental)
- Aménorrhée précoce depuis au moins 4 mois
- FSH > 10 UI/l en dessous de 40 ans
- AMH < 7 pmol/l en-dessous de 40 ans
- Faible réponse ovarienne à la stimulation: <5 folllicules

À qui: Elle
Prélèvement: 2–5 ml de sang sur EDTA
Temps de remise du rapport: 10 jours ouvrables
Temps de remise du rapport en urgence: < 5 jours ouvrables

Facteurs de la coagulation

Les avortements à répétition, c'est-à-dire la survenue récurrente d'avortements spontanés (plus de deux avortements) est une cause fréquente d'infertilité et elle concerne 5% des femmes d'âge fertile.

Parmi les causes reconnues d'avortements à répétition, la thrombophilie joue un rôle important. L'altération de l'hémostase avec une tendance à l'hypercoagulabilité est associée à un risque plus élevé d'avortement spontané. Les femmes souffrant de thrombophilie, avec une prédisposition génétique sur un ou plusieurs gènes impliqués dans les processus de coagulation, sont particulièrement à risque de faire des avortements spontanés à répétition. Les gènes majoritairement impliqués dans les thrombophilies héréditaires sont le facteur V; et le facteur II.

Des études récentes ont mis en évidence l'implication de certains variants des gènes PAI1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1), ACE (angiotensin I-converting enzyme) et FXIII (facteur XIII) et un effet cumulé de ces variants sur la prédisposition aux avortements à répétition.

Nous conseillons d'ajouter aussi à l'analyse de la coagulation les deux gènes mentionnés ci-dessous, chez les patientes qui présentent:

- ≥ 2 avortements spontanés à l'âge de < 35 ans, sans aucune anomalie au niveau du caryotype
- 2 ou plus tentatives infructueuses de PMA à l'âge de < 35 ans

ACE: D/I intron 16
FXIII: V34L
À qui: Elle
Prélèvement: 2–5 ml de sang sur EDTA
Temps de remise du rapport: 10 jours ouvrables
Temps de remise du rapport en urgence: < 5 jours ouvrables

HLAG: Détermination du variant 3’UTR del/ins 14bp

La HLA-G, une protéine appelée «human leukocyte antigen-G», est un immuno-régulateur important, surtout dans le cadre de l’interface materno-fœtale. Les propriétés immuno-suppressives de cette protéine sont extrêmement importantes pour l’instauration de la tolérance maternelle envers l’embryon. Pour permettre à l'embryon de s’implanter dans la paroi de l’utérus, tant la mère que l’embryon lui-même doivent produire cette protéine. Dans certains cas, en grande partie déterminés génétiquement, cette production ne se fait pas ou se fait de manière insuffisante. Parmi les divers variants connus sur le gène HLAG, la mutation 3’UTR del/ins 14 bp joue un rôle important dans l’absence de production de HLA-G et elle peut être déterminée par le biais d’un test génétique.

Ce variant se détermine chez les deux parents car la production de HLA-G par l’embryon dépend du génotype hérité du père et de la mère. Des constellations génétiques déterminées du variant mentionné ci-dessus sont en outre responsables d’avortements spontanés à répétition ou d’échecs de la thérapie.

Nous conseillons cette investigation dans l’un des cas suivants:

- À la patiente avant un don hétérologue, afin de choisir le donneur le plus compatible
- Au couple après ≥ 2 tentatives infructueuses de FIVET/ICSI
- Au couple dans le cas de ≥ 2 avortements spontanés, si le caryotype est normal et qu’il n’y a aucun problème au niveau de la coagulation
- Au partenaire de la patiente pendant la préparation au don d’ovules

À qui: Lui et Elle
Prélèvement: 2–5 ml de sang sur EDTA
Temps de remise du rapport: 10 jours ouvrables
Temps de remise du rapport en urgence: < 5 jours ouvrables

Troubles alimentaires: La maladie cœliaque et l’intolérance au gluten

Les troubles alimentaires peuvent provoquer une inflammation chronique avec activation du système immunitaire et, dans certains cas, compromettre le résultat de la thérapie.

Genotypisation HLA pour la maladie cœliaque, molécules DQ2, DQ8

La maladie cœliaque, ou cœliakie, est une hypersensibilité de l’intestin grêle au gluten, une protéine qui se trouve dans la majorité des céréales mais non dans le maïs et le riz. L’intolérance au gluten irrite l’intestin grêle et entraine la détérioration des minuscules villosités de la muqueuse intestinale. La cœliakie a une incidence d’environ 1% dans la population d’Europe centrale (Italie et Suisse). Ce pourcentage peut s’élever jusqu’à 8% chez des femmes souffrant d’infertilité inexpliquée.

Le terme «cœliaque» se réfère simplement à la cavité abdominale mais la maladie peut entraîner des complications au-delà de l’estomac et de l’intestin. 50% des patients atteints de maladie cœliaque présentent les symptômes classiques de la maladie, c'est-à-dire diarrhée et perte de poids. Chez environ 20% de patients, il se peut qu’aucun symptôme ne soit présent ou un seul dont, peut-être, l’infertilité féminine. En effet, souvent, les femmes atteintes de maladie cœliaque non traitée ne sont pas fertiles et, en cas de grossesse, elles ont tendance à avorter plus souvent que la population générale.

Dans ce cas, un régime sans gluten peut résoudre le problème de l’infertilité.

L’analyse génétique pour la détermination de la cœliakie est une analyse d’exclusion. Si les deux hétérodimères DQ2 et/ou DQ8 ne sont pas mis en évidence chez la patiente, on peut exclure avec une sensibilité très élevée que la patiente ait ou développe une cœliakie pendant sa vie (> 99,9% d'exclusion).

Nous conseillons cette analyse aux patientes qui répondent de manière positive à au moins l'un de ces critères:

- Infertilité idiopathique ou avortements spontanés récurrents (> 2)
- Membres de la famille atteints de cœliakie
- Problèmes gastro-intestinaux: dyspepsie, diarrhée, constipation, flatulences
- Aphtes buccaux récurrents
- Anémie ferriprive
- Perte de poids, petite taille idiopathique
- Hypocholestérolémie (HDL basses)
- Dermatites herpétiformes (coudes, genoux, fesses)
- Absence de réponse immunitaire à la vaccination anti-HBV
- Thyroïdite auto-immune
- Diabète sucré de type I
- Syndrome de Sjögren (sécheresse de la bouche et des yeux)
- Maladie d'Addison

À qui: Elle
Prélèvement: 2–5 ml de sang sur EDTA
Temps de remise du rapport: 10 jours ouvrables
Temps de remise du rapport en urgence: < 5 jours ouvrables

Si on le souhaite, le test génétique pour l'intolérance au lactose peut aussi être effectué sur le même échantillon.

Microdélétions du chromosome Y (AZF)

Cet examen permet de déterminer si des délétions de matériel génétique sont présentes dans 3 régions spécifiques du chromosome Y, importantes dans la spermatogenèse. Des délétions dans cette zone sont responsables d'environ 10% des azoospermies ou oligospermies sévères (moins de 2 millions de spermatozoïdes par millilitre).

Le test est conseillé aux hommes présentant une oligospermie sévère ou une azoospermie.

Le résultat du test est important aussi bien pour la thérapie que pour les conséquences sur la descendance. Pour la thérapie, parce que le type de la microdélétion trouvée donne une indication claire sur la possibilité ou non de recourir à une ISCI ou une TESE; pour la descendance car, en cas d'ICSI et de TESE, il faut envisager la possibilité de concevoir un enfant de sexe masculin subfertile.

À qui: Lui
Prélèvement: 2–5 ml de sang sur EDTA
Temps de remise du rapport: 10 jours ouvrables
Temps de remise du rapport en urgence: < 5 jours ouvrables

MTHFR: Méthylène tétrahydrofolate réductase

Un variant nucléotidique connu sur le gène MTHFR, C677T, cause une élévation de l'homocystéine dans le sang et une baisse de l'acide folique. Selon la littérature, ceci peut entraîner l'infertilité masculine, avec des répercussions négatives tant sur la spermatogenèse que sur la motilité des spermatozoïdes. Dans des études mentionnées dans la littérature, on a remarqué une augmentation du nombre et de la motilité des spermatozoïdes en administrant de l'acide folique sous sa forme active (5-MTHF). Cette analyse est conseillée en présence d'une ou de plusieurs indications suivantes:

- Infertilité idiopathique
- Dans le cas d'un spermogramme avec des valeurs anormales (nombre, motilité)
- Dans les cas d'OAT

À qui: Lui
Prélèvement: 2–5 ml de sang sur EDTA
Temps de remise du rapport: 10 jours ouvrables
Temps de remise du rapport en urgence: < 5 jours ouvrables

FSH et FSHR

Des variants du gène du récepteur de FSH (FSHR) et du gène de l'hormone FSH peuvent être responsables de défauts au niveau de la spermatogenèse. Dans certains cas, les patients qui présentent ce problème tirent des bénéfices de l'administration de FSH. La recherche génétique de deux variants sur les gènes FSHR et FSHB permet d'évaluer un éventuel traitement de l'infertilité masculine avec l'hormone FSH.

En particulier, les patients oligospermiques ayant des taux normaux de FSH et présentant une sérine en position 680 sur le gène FSHR (p.Asn680Ser) retirent un bénéfice de l'administration de FSH en termes de:

- Nombre et concentration des spermatozoïdes
- Motilité progressive
- Pourcentage de spermatozoïdes avec une morphologie normale

En outre, un variant sur le gène FSHB (-211 TT) est associé à des taux réduits de FSH chez des hommes azoo-/oligospermiques. Ce génotype n'a jamais été trouvé chez des hommes présentant un taux de FSH élevé (> 8 UI/l) ou chez des hommes avec une normospermie.

Chez ces patients, un traitement avec la FSH induit une amélioration significative en termes de:

- Nombre et concentration des spermatozoïdes
- Motilité progressive

L'analyse de ces deux variants est indiquée chez les hommes qui présentent:

- Une oligospermie idiopathique
- D'autres altérations de facteurs du spermogramme (motilité, morphologie)

À qui: Lui
Prélèvement: 2–5 ml de sang sur EDTA
Temps de remise du rapport: 10 jours ouvrables
Temps de remise du rapport en urgence: < 5 jours ouvrables

Défensine B126 (DEFB126)

Les paramètres spermatiques ne sont pas toujours étroitement associés à un diagnostic d'infertilité. 17% des infertilités masculines restent inexpliquées.

De récentes études ont concentré leur attention sur une protéine de surface des spermatozoïdes, la défensine bêta 126 (DEFB126), qui semble jouer un rôle important dans la fertilité masculine. La protéine DEFB126 est sécrétée par l'épididyme; pendant le passage du sperme, elle adhère à la surface du glycocalyx du spermatozoïde et en devient la composante principale. Cette protéine (un polypeptide glycosylé) semble être fondamentale pour le potentiel de fertilisation du spermatozoïde, en facilitant la pénétration à travers le mucus cervical et en permettant l'adhésion du spermatozoïde à l'épithélium de l'oviducte.

En outre, la défensine joue un rôle de protection du sperme face à des bactéries gram négatives et au système immunitaire féminin dans le système reproducteur.

On a identifié un variant génétique de la défensine B126 qui semble jouer un rôle important dans la capacité de transit du sperme à travers le mucus féminin. L'absence de cette protéine, associée à d'autres causes de subfertilité, semble causer une attente prolongée avant la conception.

Quand le test est demandé:

- Le test est proposé aux patients infertiles normospermiques ou avec des valeurs légèrement altérées du spermogramme, pour évaluer s'il faut procéder à une insémination intra-utérine (IUI).

À qui: Lui
Prélèvement: 2–5 ml de sang sur EDTA
Temps de remise du rapport: 10 jours
Tempo de remise du rapport en urgence: < 5 jours

Contacts pour information:

SYNLAB Suisse SA
Département Génétique
Via Pianon 7
6934 Bioggio

Téléphone +41 58 400 15 10
genetics.ti.ch@synlab.com

SYNLAB Suisse SA
Sternmatt 6
6010 Kriens

www.synlab.ch

© 2020 SYNLAB Suisse SA. Tous droits réservés. Nous déclinons toute responsabilité pour d'éventuels oublis, erreurs ou prix inexacts dans la mesure maximale autorisée par la loi. Les tests, les illustrations et les contenus sont sujets à des droits d'auteur de SYNLAB Suisse SA.

Édition 03/2020

500023410/FR/03/2020