



## **PGT-M**

Diagnostic préimplantatoire  
des maladies monogéniques





## Les maladies monogéniques

Dans le noyau de nos cellules se trouvent 46 chromosomes répartis en 23 paires. Dans chaque paire, un chromosome est hérité de la mère et un chromosome du père. Les chromosomes contiennent les gènes. Un gène est un petit fragment d'ADN qui renferme la séquence codante pour une protéine. Nous possédons donc deux copies de chaque gène, l'une sur le chromosome maternel et l'autre sur le chromosome paternel.

**Les maladies monogéniques sont des maladies causées directement par l'anomalie («variant pathogénique» ou «mutation») d'un seul gène.**

Quand une de ces maladies est présente dans la famille de l'un des deux partenaires, le risque de transmission de la maladie à l'enfant est élevé, voire très élevé.

Il existe trois types de maladies, que l'on classe sur la base de leur transmission au sein des familles :

# 1. Autosomique dominante

Il suffit que l'un des deux gènes de la paire soit défectueux pour que la maladie se développe. Dans ce cas, le porteur de la maladie est également malade. La probabilité qu'un porteur d'une maladie autosomique dominante la transmette à ses enfants est de 50%.

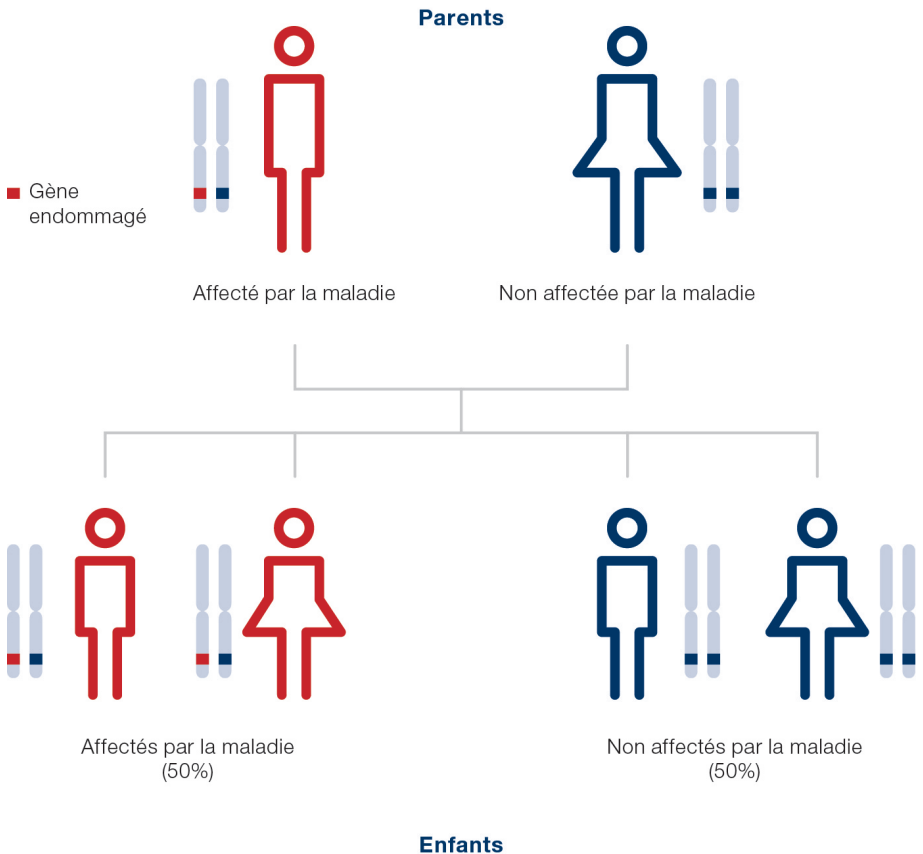


Fig. 1: Transmission autosomique dominante

## 2. Autosomique récessive

Les deux copies du gène doivent être défectueuses pour que la maladie se manifeste. Dans ce cas, les parents, porteurs, sont généralement asymptomatiques. Si les deux partenaires sont porteurs de variants sur un même gène, la probabilité que leurs enfants aient la maladie est de 25%.

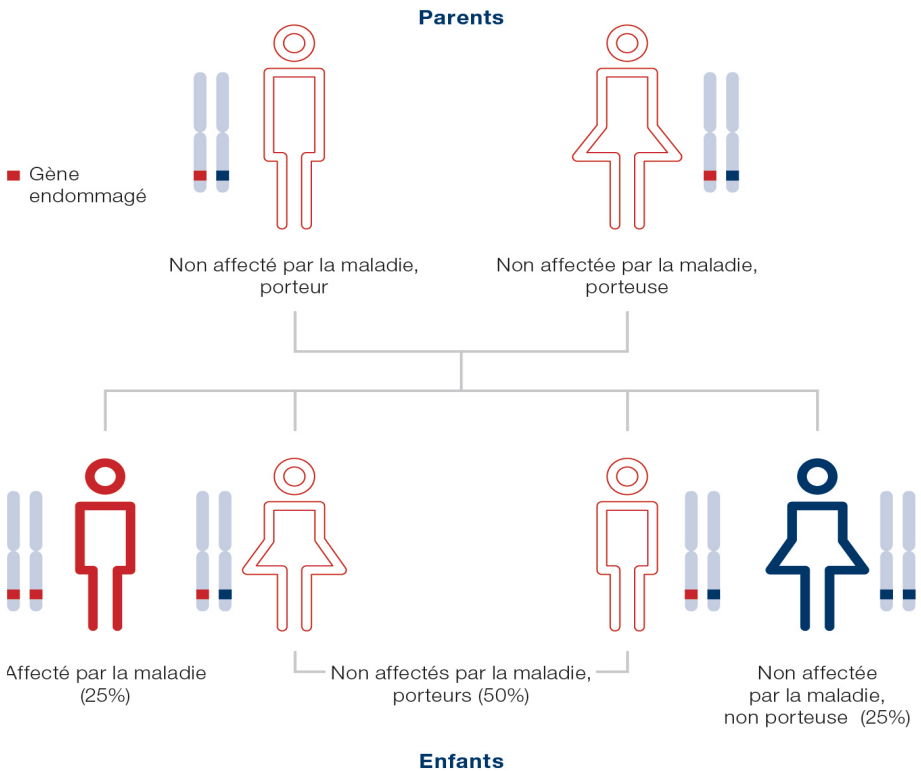


Fig. 2: Transmission autosomique récessive

### 3. X-Linked (lié à l'X)

Le gène défectueux se trouve sur le chromosome X. Dans ce cas, les femmes, qui ont deux chromosomes X, sont généralement porteuses asymptomatiques, tandis que les hommes, qui n'ont qu'un seul chromosome X, sont malades. Une femme porteuse d'une maladie X-linked a un risque de 50% d'avoir un enfant de sexe masculin malade.

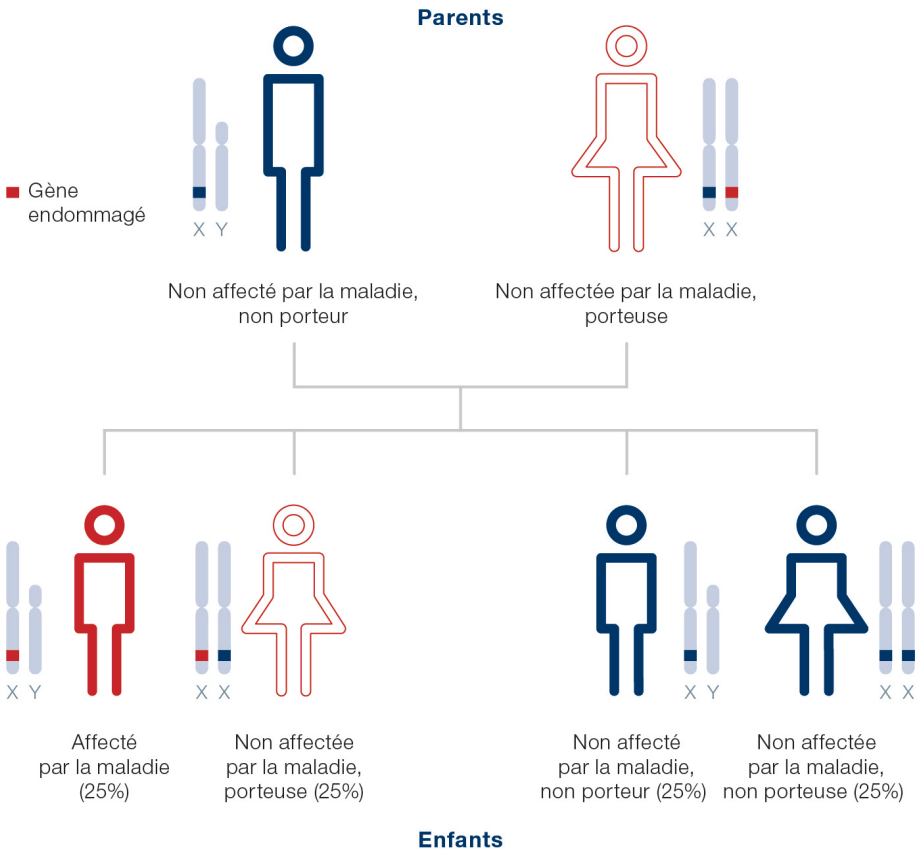


Fig. 3: Transmission X-linked

## À qui propose-t-on le PGT-M ?

**L'objectif du PGT-M est de choisir les embryons qui ne seront pas affectés par la maladie monogénique familiale.**

Le PGT-M s'adresse aux couples qui présentent un risque très élevé de transmettre une maladie monogénique à leur progéniture. Le PGT-M est envisagé dans les cas suivants:

- Couple porteur de la même maladie génétique récessive (par exemple, la thalassémie ou la fibrose kystique)
  - Couple ayant déjà un enfant atteint d'une maladie génétique récessive
  - Suite au résultat d'une analyse génétique de **carrier screening**, il est apparu que les partenaires sont porteurs de la même maladie génétique récessive
- Un des membres du couple a une maladie génétique dominante (par exemple l'achondroplasie, la neurofibromatose, la maladie de Huntington)
- La partenaire de sexe féminin est porteuse saine d'une maladie X-linked (par exemple, la dystrophie musculaire de Duchenne, le syndrome de l'X fragile).

Quand le variant ou les variants pathogéniques ont été identifiés dans un couple, il est possible de proposer un PGT-M.

Le PGT-M sert donc à :

- Diminuer considérablement le risque de conception d'un enfant atteint de la maladie génétique familiale
- Diminuer considérablement le risque de devoir recourir à l'interruption de grossesse après un test prénatal invasif entre la 11e et la 16e semaine de grossesse
- Augmenter significativement la probabilité d'avoir un enfant sain.

## Comment fonctionne le PGT-M ?

Pour pouvoir avoir accès au PGT-M, il faut passer par le parcours de la reproduction assistée (FIV). Ce n'est qu'ainsi qu'il est possible de choisir un embryon non affecté à transférer.

**Le PGT-M est possible pour presque toutes les maladies monogéniques, si le défaut génétique, c'est-à-dire le variant pathogénique familial, a été identifié.**

Pour chaque famille, on préparera une analyse sur mesure pour identifier le variant recherché. Cette préparation s'appelle le **set-up**. À cet effet, il est souvent nécessaire d'avoir à disposition du matériel génétique, sous la forme d'un prélèvement sanguin, de divers membres de la famille. Avec le PGT-M, afin d'augmenter la sensibilité analytique, on analyse non seulement le variant génétique mais aussi la région autour du gène. Ceci permet de réaliser un **fingerprint** de cette région et d'optimiser sensibilité du test.



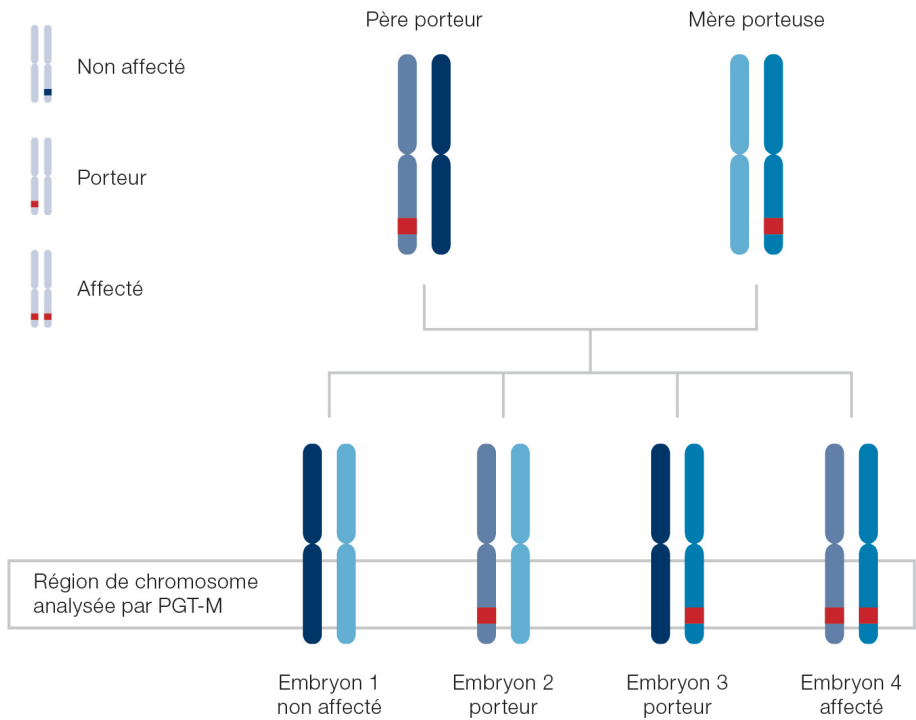


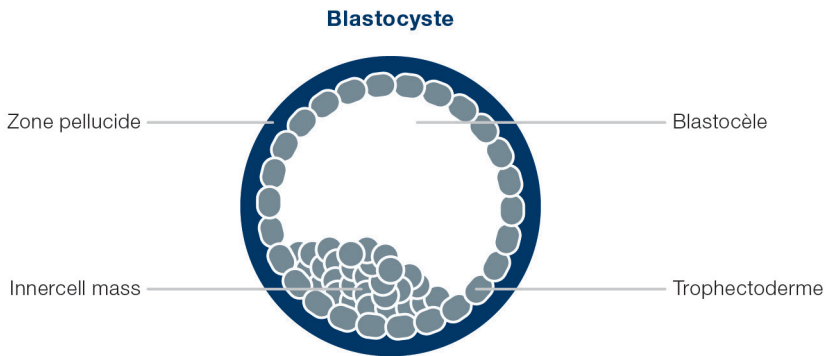
Fig. 4: Set-up du PGT-M par le fingerprint de la région chromosomique

## Le PGT-M offre une exactitude supérieure à 99%

Notre laboratoire est en mesure d'offrir aussi l'analyse pour les variants de novo, par biais de l'analyse des gamètes (globules polaires des ovocytes ou des spermatozoïdes).

### Quelles cellules analyse-t-on ?

Au 5e jour, l'embryon est au **stade de blastocyste**.



À ce moment, l'embryon est formé d'une **masse interne et d'une enveloppe externe**. La masse interne formera le fœtus, tandis que l'enveloppe externe, appelée **trophectoderme** (TE) formera le placenta. La masse interne est constituée de quelques dizaines de cellules, alors que le trophectoderme se compose de quelques centaines de cellules.

On prélève du trophectoderme 4 à 8 cellules qui seront analysées. Cette méthode est très sûre car elle ne touche pas la masse interne à partir de laquelle se développera le fœtus.

## Le parcours à suivre

- Le couple se rend dans un centre de reproduction assistée
- La possibilité de procéder à un PGT-M est discutée avec le gynécologue et le généticien
- Si le PGT-M est possible, **un cycle de FIV avec PGT-M** sera proposé
- Toutes les explications relatives au traitement de FIV et à l'analyse génétique seront fournies au couple
- Le généticien de laboratoire informera le couple à propos de tous les prélèvements dont il a besoin pour le **set-up** du PGT-M
- Quand l'analyse génétique sera prête, le couple pourra procéder au cycle de FIV
- Après la **récupération des ovocytes**, ceux-ci seront fécondés avec les spermatozoïdes du partenaire
- Les embryons seront mis en culture jusqu'au 5e jour, au moment où ils atteindront le **stade de blastocystes**
- L'embryologiste prélèvera du TE de chaque blastocyste 4 à 8 cellules et il les mettra dans un petit tube d'analyse bien étiqueté, de manière à ce que le résultat de cette biopsie puisse être assigné sans équivoque à un seul embryon. On appelle cette procédure le **tubing**
- Les tubes contenant les biopsies seront remis au laboratoire de génétique où se fera l'analyse
- Dans l'attente du résultat, tous les blastocystes seront congelés
- Une fois que le blastocyste aura été choisi sur la base du résultat du test génétique, il sera décongelé et transféré dans l'utérus de la mère au cours du mois qui suit. Cette procédure médicale est appelée **transfert**.

**Discussion du cas**

Consultation avec le généticien et le gynécologue.

**PGT-M Mise en place (Set-up)**

Le laboratoire prépare et valide un test personnalisé ad-hoc pour la famille.

**FIV**

Un cycle de FIV est effectué et les embryons sont placés dans un milieu de culture.

**Biopsie d'embryons**

L'embryologiste prélève quelques cellules de l'embryon par biopsie.

**PGT-M**

Le laboratoire de génétique effectue le test génétique sur chaque biopsie.

**Transfert d'embryons**

Un embryon non affecté est transféré dans l'utérus. Les autres embryons sains sont congelés.

## Quels sont les résultats possibles de l'analyse ?

Après l'analyse génétique, il y aura pour chaque blastocyste l'un des résultats suivants :

- **Sans mutation ou porteur sain** Le blastocyste n'a pas le/les variant/s génétique/s familial(aux), par conséquent l'enfant qui pourrait naître ne sera pas affecté par la maladie génétique familiale. De tels blastocystes peuvent être transférés avec une grande réduction du risque pour l'enfant à naître. Dans le cas de maladies récessives ou de maladies liées au chromosome l'X, il est possible que l'embryon soit un porteur sain de la maladie génétique. Les recommandations suisses demandent de NE PAS distinguer entre embryons sains non porteurs et embryons sains porteurs. Seules quelques exceptions sont possibles.
- **Muté** Le blastocyste a le(s) variant(s) familial(aux), par conséquent l'enfant potentiel serait affecté par la maladie génétique familiale. Dans ce cas, le blastocyste **ne sera pas transféré.**
- **Résultat indéterminé** En raison d'un problème technique survenu pendant la biopsie ou pendant l'analyse génétique, il n'est pas possible de fournir un résultat. Après discussion avec l'embryologiste, on pourra déterminer si une deuxième biopsie est possible afin de répéter l'analyse génétique de l'embryon.

## **Notre laboratoire de PGT**

- Il est accrédité selon la norme ISO 17025:2018
- Il bénéficie de l'autorisation fédérale pour exécuter tout type d'analyse préimplantatoire
- Toutes les analyses sont soumises à un contrôle annuel par des contrôles de qualité externes
- Les protocoles et les rapports sont revus périodiquement selon les directives professionnelles
- Il effectue le PGT-M pour presque toutes les maladies monogéniques
- Il effectue aussi le PGT-M pour des maladies génétiques de novo.
- L'ensemble de la procédure (conseil génétique, FIV, analyse génétique de l'embryon) se déroule entièrement en Suisse selon les normes suisses.

**Sur demande, le laboratoire offre une consultation génétique en italien, français, allemand ou anglais, avec nos experts (médecin généticien et/ou biologiste FAMH spécialisé en génétique médicale).**



**Contacts pour information :**

**SYNLAB Suisse SA**

Département Génétique

Via Pianon 7

6934 Bioggio

Téléphone +41 58 400 15 10

**[genetics.ti.ch@synlab.com](mailto:genetics.ti.ch@synlab.com)**



SYNLAB Suisse SA

Sternmatt 6

6010 Kriens

[www.synlab.ch](http://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 01/2021