

PMA

Le danger n'est pas
toujours où on l'attend !

Dr Blaise Bourrit
GFMER

Postgraduate Training in Reproductive Health Research
Faculty of Medicine, University of Yaoundé 2007

Quelles étaient nos inquiétudes ?



- Des aneuploïdies
- Des transmissions de mutations CF ou des microdélétions Y
- Des aberrations de novo des chromosomes sexuels

Ces inquiétudes ne semblent pratiquement plus justifiées

- La plupart des banques de données sur le suivi des enfants nés par FIV ou ICSI sont plus ou moins rassurantes !

Bonduelle: Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999 and of 2995 infants born after IVF(1983-1999) Hum Reprod, 2002

Retzloff and Horstein, Fertil Steril, 2003

Klementi: Fertil Steril, 2005

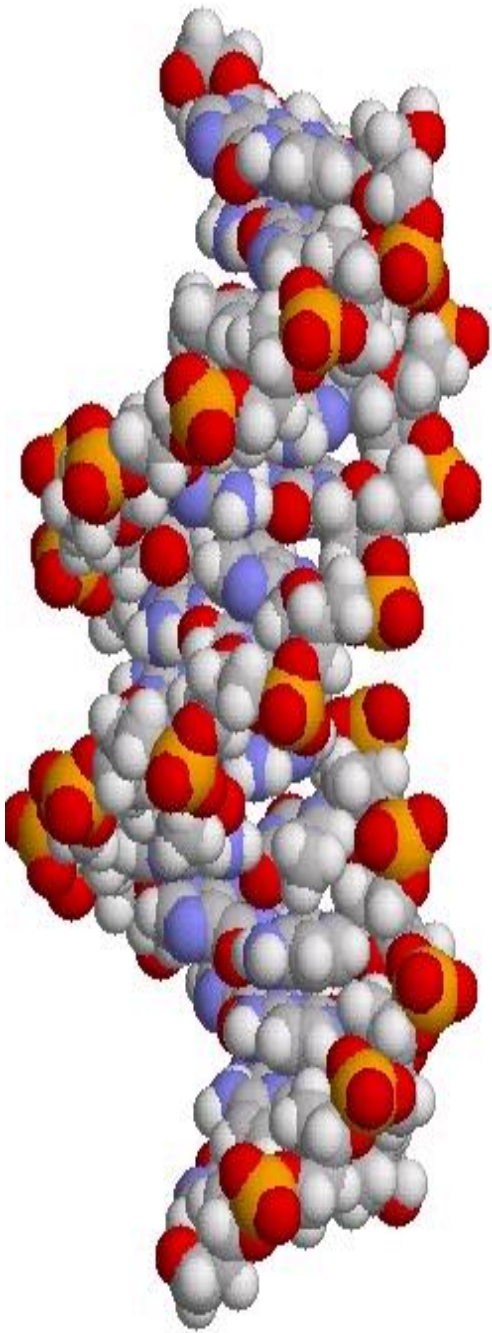
Hansen: méta-analyse, Fertil Steril, 2005

Olivennes: Fertil Steril, 2005

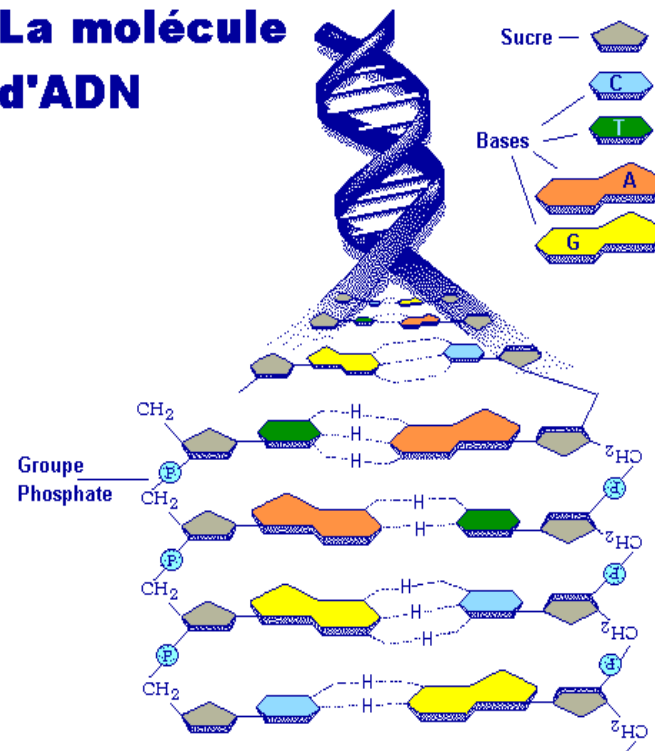
Risque de malformation majeure dans la population :

- Population générale : 1 à 3%
- Risque de malformation majeure après FIV ou ICSI : 1,3 à 3,9% (augmentation de 30%)
- Mais la population qui consulte pour difficulté à concevoir a un taux augmenté de translocation ou délétions
- Pour savoir si l'augmentation constatée est due à la technologie, il faut des échantillons beaucoup plus grands que ceux des études déjà réalisées

Une nouvelle source d'inquiétude: non les gènes eux-mêmes mais leur régulation !



**La molécule
d'ADN**



Définition de l'épigenèse

- Ensemble des mécanismes aboutissant à la limitation des potentialités nucléaires d'une cellule et impliquant principalement des répressions et des dérépressions de gènes, mais aussi des méthylations (etc) qui rendent un allèle sur deux silencieux.
- The genetic process by which the adult organism is realized via gradual increases in complexity of structure as opposed to a mere increase in size of preexisting structures. It includes those mechanisms causing the selective gene repression or derepression that restricts the possible fates of cells and eventually leads to their differentiated state

Définition de l'imprinting

- Phénomène épigénétique particulier, par lequel l'altération d'un gène particulier s'exprime dans le phénotype, différemment selon que l'allèle qui porte l'altération est d'origine paternelle ou maternelle (concerne une cinquantaine de gènes connus)

Exemple: délétion 15q11-q13

- Si la délétion est située sur l'allèle paternel, l'information génétique ne provient que de l'allèle maternel: la résultante est le PWS
- Si la même délétion est d'origine maternelle, l'information génétique sera fournie par l'allèle paternel seul, ce qui résultera en AS

Modifications épigénétiques aboutissant à une perte d'empreinte d'un des parents

- Sur un locus sensible à l'imprinting, un allèle est rendu épigénétiquement inactif (perte d'imprinting) par une altération stable. Le plus souvent, celle-ci ne touche pas la séquence ADN elle-même. Concerne plutôt des hypo ou hyperméthylations, qui ont pour effet d'altérer l'organisation de la chromatine.

Quatre étapes de modifications épigénétiques

- Pendant la migration in utero des cellules germinales primitives vers la crête génitale: déméthylation généralisée
- Pendant la gaméto-genèse, reméthylation ciblée, afin de rendre un des allèles silencieux
- Après fécondation: déméthylation étendue
- Au stade zygote: reméthylation passive, (éventuellement influencée par la PMA)



Conditions associées avec des défauts d'empreinte

- ☞ Prader-Willy
- ☞ Angelman
- ☞ Beckwith-Wiedemann
- ☞ Russel-Silver
- ☞ Tumeur de Wilms
- ☞ Osteosarcomes
- ☞ Retinoblastomes
- ☞ Rhabdomyosarcomes

Méta-analyse

- Pour les enfants nés in vitro, le risque de BWS est multiplié par **4,2**
...première surprise !

Gosden et al: Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technologies, Lancet 2003

BWS et AS

- **Beckwith-Wiedemann** : croissance excessive, macroglossie, omphalocèle, diabète néonatal, risque de tumeur dans l'enfance
- **Angelman** : sévère retard mental, ataxie, hypotonie

BWS et AS

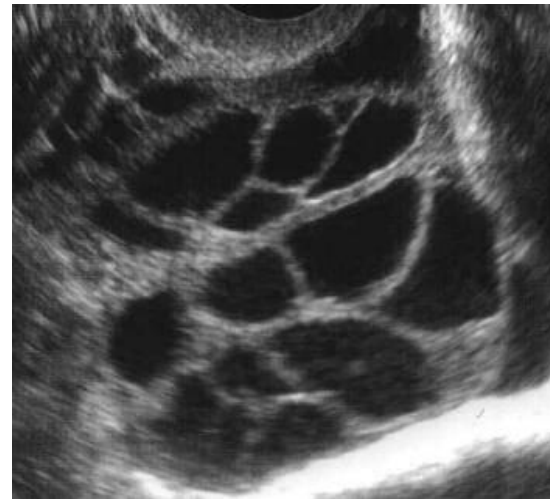


Deuxième surprise: pas de corrélation avec ce qu'on attendait, en particulier avec :

- Le mode de prélèvement du sperme (éjaculation, MESA, TESE)
- Sperme frais ou congelé
- FIV ou ICSI
- Transfert d'embryon frais ou congelé

Hypothèses

- Milieu de culture
- Hyperstimulation ovarienne



Conclusions:

- Le risque est faible en valeur absolue
- Il existe un risque de maladies à manifestations tardives (rétinoblastome, tumeur de Wilms, etc)
- L'information aux couples est difficile
- Moratoire sur la maturation in vitro, tant qu'on n'a pas mieux maîtrisé l'épigenèse ?

