



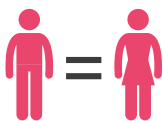
Caractérisation génétique de l'infertilité masculine par séquençage d'exome

Un nouvel outil de diagnostic

Le séquençage de l'exome dans le diagnostic génétique de l'infertilité masculine

Prévalence de l'infertilité

Infertilité = 1 couple sur 8 concerné



Dans la moitié des cas environ, on retrouve une composante masculine qui doit être explorée cliniquement pour orienter les examens biologiques (analyses du sperme, bilan hormonal et génétique).

Les infertilités d'origine génétique pourraient concerner près de 1 homme sur 40 [1] [2]

Causes génétiques

20% à 30% des cas
d'azoospermies et
d'oligospermies expliqués [3]

Après bilans génétiques classiques :

- Anomalies du caryotype
- Microdélétions du chromosome Y
- Mutations du gène *CFTR*

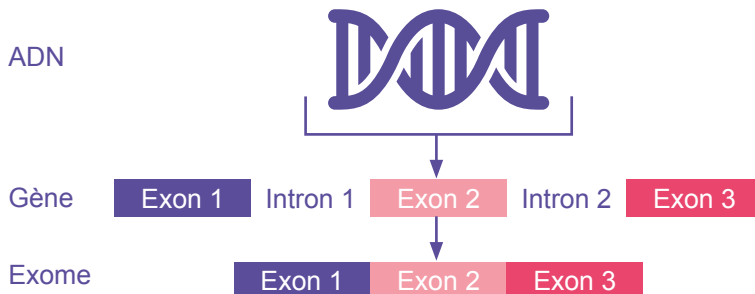
70% à 80% des cas
restent inexpliqués



Technique

Le séquençage d'exome permet de séquencer les régions codantes de tous les gènes, qui contiennent plus de 95% des mutations connues à ce jour pour avoir un impact médical. Sachant que plus de 1000 gènes sont exprimés dans les testicules, son application à l'infertilité masculine permettra **d'améliorer le taux de diagnostic étiologique**. Ce rendement diagnostique augmentera au fur et à mesure de la découverte de nouveaux gènes d'intérêt clinique, sans qu'un nouveau séquençage soit nécessaire. **L'originalité de cette approche**, vis-à-vis des tests actuellement proposés et notamment des panels de gènes, réside dans le fait que **tous les gènes sont analysés** et que l'interprétation des résultats peut être faite en intégrant les découvertes les plus récentes.

L'exome : partie codante du génome



Nouveau test génétique

Le laboratoire Eurofins Biomnis travaille en étroite collaboration avec des acteurs hospitalo-universitaires reconnus dans le domaine de l'infertilité masculine afin de proposer aux couples une prise en charge la mieux adaptée au regard des connaissances les plus actuelles. Les résultats permettent de poser un diagnostic génétique, et, dans certains cas, d'établir un pronostic de réussite de la biopsie testiculaire et de la FIV.

Intérêts du séquençage de l'exome dans l'infertilité masculine

- Réduire l'errance diagnostique des patients dont les 1^{ers} examens génétiques ont abouti à des résultats normaux ;
- Proposer un pronostic pour d'autres cas ;
- Eviter certains actes invasifs inutiles (biopsie testiculaire) ;
- Permettre le soutien psychologique du patient au sein de son couple sur la base du diagnostic ;
- Offrir aux médecins un outil fiable et précis de décision thérapeutique.

A noter : la probabilité d'identification des mutations causales peut varier selon la sévérité de l'atteinte spermatique. Cependant, les avancées de la science en matière de génétique évoluent vite, de nouveaux gènes sont identifiés régulièrement.

Sources :

1. Tuttelmann F, Simoni M, Kliesch S, et al. Copy number variants in patients with severe oligozoospermia, Sertoli-cell-only syndrome. *PLoS One* 2011 ; 6 : e19426.

2. Khalid A Fakhro, Haitham Elbardisi, Mohamed Arafa, Amal Robay, Juan L Rodriguez-Flores et al. Point-of-care whole-exome sequencing of idiopathic male infertility. *Genetics in Medicine* 2018 20:1365 - 1373; April 12, 2018; 10.1038/gim.2018.10.

3. Punab M, Poolamets O, Paju P, Vihlajev V, Pomm K, Ladva R, Korrovits P, Laan M. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Human Reproduction* 2017, 32(1): 18–31

Indications du test

- Azoospermie non-obstructive (sécrétoire)
- Azoospermie obstructive (excrétoire)
- Oligozoospermie sévère
- Cryptozoospermie
- Tératozoospermies monomorphes sévères
- Asthénozoospermies sévères avec ou sans anomalies morphologiques des flagelles
- Analyse génétique complémentaire après bilan de 1^{ère} intention normal (caryotype, recherche de microdélétions des régions AZF, recherche des mutations fréquentes du gène *CFTR* normaux)

Informations pré-analytiques

Exome SOLO (cas Index)	Rapport médical (préciser le cas échéant)
Délai	6 semaines (hors confirmations Sanger et études de ségrégation)
Prélèvement	2 tubes de sang total EDTA
Conservation & transport	Température ambiante
Technique	Séquençage massif en parallèle

S'appuyer sur des Experts

- Maîtrise des techniques de séquençage haut débit (SHD) en routine clinique depuis 2016 ;
- Accréditation COFRAC ;
- Une équipe multidisciplinaire de biologistes, techniciens, bio-informaticiens dédiés à la réalisation de l'exome ;
- Deux experts hospitalo-universitaires, les Professeurs Ray et Coutton du CHU Grenoble Alpes, pour contribuer à l'interprétation fine des résultats ;
- Les biologistes de la reproduction de l'entité Eurofins Fertilité

Notre accompagnement biopathologique

**Secrétariat médical du département
de génétique et oncologie
moléculaire**

Tél : 04 72 80 25 78

Genetique-oncologie@eurofins.com

**Dr Laure RAYMOND
Biologiste**

Tél : 04 72 80 23 68

LaureRaymond@eurofins.com



Biomnis

Eurofins Biomnis

17/19 avenue Tony Garnier

BP 7322 - 69357 LYON Cedex 07 - FRANCE

www.eurofins-biomnis.com

