Les causes génétiques de l'insuffisance ovarienne prématurée : revue de la littérature et outil pour la pratique clinique

Tania Dery

▶ **To cite this version:**

Tania Dery. Les causes génétiques de l'insuffisance ovarienne prématurée : revue de la littérature et outil pour la pratique clinique . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01463810

HAL Id: dumas-01463810

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01463810

Submitted on 5 Apr 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2016 N° 2016-166

Les causes génétiques de l'Insuffisance Ovarienne Prématurée :

Revue de la littérature et Outil pour la pratique clinique

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

SPECIALITE DE GENETIQUE MEDICALE

Présentée et Soutenue publiquement le

20 OCTOBRE 2016

Par

Tania DERY

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Henri COPIN

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Jean GONDRY

Monsieur le Docteur Charles MUSZYNSKI

Madame la Maitre de Conférence Marlène GALLET

Monsieur le Maitre de Conférence Moncef BEN KHALIFA

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Guillaume JEDRASZAK

Dédicaces

A mon Président de Jury de Thèse

A Monsieur le Professeur Henri COPIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Cytologie et Histologie)
1er Assesseur et Assesseur du 1er cycle
Chef du Service de Médecine et Biologie de la Reproduction et de la Cytogénétique
Pôle "Femme - Couple - Enfant"
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Monsieur,

Vous m'avez accueillie et formée avec la rigueur et l'exigence d'un père, certes sévère, mais toujours juste et bienveillant. Etre votre élève est une fierté, avoir reçu votre enseignement un honneur.

Merci pour le soutien et la confiance dont vous avez toujours fait preuve à mon égard.

Je vous prie d'accepter l'expression de ma reconnaissance éternelle et de mon profond respect.

Aux membres du Jury de Thèse :

A Monsieur le **Professeur Jean GONDRY**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Gynécologie et Obstétrique)
Chef du Service de gynécologie - obstétrique – orthogénie
Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Monsieur,

Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de faire partie de mon jury de thèse et de juger ce travail, pour la formation au diagnostic prénatal que vous m'avez apportée, Je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements ainsi que l'expression de mon respect et de ma profonde reconnaissance.

A Madame le **Docteur Marlène GALLET**
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
(Biologie Cellulaire)
Service de Médecine et Biologie de la Reproduction et de la Cytogénétique, et CECOS de Picardie
Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Marlène,
Merci de partager ton temps et ton bureau avec moi. J'ai beaucoup appris à tes côtés.
Merci pour tous ces bons moments.

A Monsieur le **Docteur Moncef BENKHALIFA**
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
(Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction)
Service de Médecine et Biologie de la Reproduction et de la Cytogénétique, et CECOS de Picardie
Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Monsieur,
Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter l'expression de mes respectueux remerciements.

A Monsieur le **Docteur Charles MUSZYNSKI**
Praticien Hospitalo-Universitaire
(Gynécologie et Obstétrique)
Service de gynécologie - obstétrique – orthogénie
Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Charles,

Merci pour tous les mardis matins, et le temps que tu consacres à la formation des jeunes internes.

A mon Directeur de Thèse

A Monsieur le **Docteur Guillaume JEDRASZAK**
Assistant Hospitalo-Universitaire

Merci d'avoir été mon co-interne, mon maître de stage, mon directeur de thèse, bref mon mentor à Amiens. Cette thèse est autant ton travail que le mien sans toi je ne pense pas que j'aurai réussi à finir. Merci pour toutes les recherches, les relectures, toutes les heures que tu m'as consacrées, et surtout pour tous les encouragements.

Je me réjouis d'avoir pu travailler à tes côtés. J'espère qu'on continuera encore longtemps à collaborer ensemble.

Remerciements

À l'équipe de Cytogénétique

Au Dr Aline RECEVEUR
Merci de m'avoir bien accueillie en cytogénétique, pour ta patience et ton encadrement.

À l'équipe de Génétique Clinique
Dr Michèle MATHIEU-DRAMARD
Dr Gilles MORIN
Dr Bénédicte DEMEER
Justine, Colette, Calou, Magalie (pour moi vous ferrez toujours partie de l'équipe de génétique), Florence et Marie pour tous les cafés bus ensemble et votre soutien pendant ces deux semestres passés ensemble.

Pr Jacques ROCHETTE, Dr Estelle CADET et toute l'équipe de biologie moléculaire
Merci pour le semestre de biologie moléculaire.

Au service de Cytogénétique de Lyon
Pr Damien SANLAVILLE
Dr Marianne TILL
Dr Caroline SCHLUTH-BOLARD
Dr Nicolas CHATRON
Dr Audrey PUTOUX
Dr Gaëtan LESCA
Et à toute l'équipe de Cytogénétique de Lyon impossible de tous vous citer vous êtes bien trop nombreux et je risque d'en oublier ….
Pour votre accueil votre encadrement votre soutien votre gentillesse
J'ai beaucoup appris avec vous en ACPA comme je le voulais mais dans tous les domaines de la cytogénétique également et même sur le plan personnel
Merci pour ces 6 mois parfaits que je n'oublierai pas
Et le superbe mémoire de DES que j'ai pu écrire en un temps record grâce à vous tous !
Chantal, Marie et Jessica merci pour les pauses repas et tous vos conseils.

À mes cointernes

Florence: ma cointerne de génet. Tout est possible Bon courage pour ta thèse et pour la suite on va réussir ensemble !

Camille: on a commencé à coté dans l'amphi de P1 à Strasbourg on finit ensemble à Amiens ! Merci de m'avoir soutenue à mon arrivé en Picardie ;-)

Lucie : heureuse de t'avoir eue à mes côtés, certains jours auraient été bien trop compliqués et peut être meurtriers sinon. Bitch attitude :-p

À toute l'AIJA
Hanna, Yéhiel, Clémence, Éric et Céline vous êtes ma famille amiénoise.
Ilan Allan Élie et Benjamin et à tous ceux qui sont arrivés par la suite, merci pour les chabatoth ensemble ce n'était pas évident tous les jours mais grâce à vous c'était plus facile.

À Jonathan mon cher mari

Déjà bravo pour les figures et la traduction d'abstract tu pourras te vanter d'avoir participé à la rédaction d'une thèse de médecine ;-)
Merci pour cette année 2016 qui restera pour moi l'année marathon Thèse, Mémoire de DES, Déménagements (encore et encore …) et Mariage. On y est arrivé mais maintenant il va falloir me tenir occupée, j'ai pris l'habitude d'avoir 150 choses à gérer en même temps ! Un autre déménagement & une Ford Capri ;-)

A mes parents

Papa tu voulais qu'on soit médecin j'espère que tu en es fier.
Maman Merci de m'avoir aidé pendant toutes mes études et d'avoir été présente pour tout.

À mes sœurs : Yohana, Sarah et Loren parce que vous avez toujours été présentes.

À mes grands-parents, oncles et tantes : famille de médecin je poursuis la tradition.

À Simone et Emilie pour avoir eu la gentillesse de me relire et de corriger mes fautes.

Golda, retiens bien Novembre 2016 ;-) la thèse sonne la fin.

Jessica, Valérie, Cindy et Johanna mes amies de toujours.

Manu la mutation s'amorce… ;-)

Et à tous ceux que j'oublie parce que je ne peux pas citer tout le monde.

Plan

Dédicaces 3
Plan 8
Introduction 9
Notions Générales sur l'Insuffisance Ovarienne Prématurée 11
Physiologie 11
L'insuffisance ovarienne prématurée 17
Implication en AMP 19
Causes génétiques de l'IOP : mise au point à travers une série d'exemples 20
IOP causée par des Anomalies chromosomiques 20
IOP causée par des anomalies géniques 48
Prémutation du gène FMR1 – une analyse de routine 48
IOP non syndromique 54
IOP syndromique 55
Synthèse et guide pour la pratique clinique 59
Conclusion 61
Bibliographie 63
Résumé 66

Introduction

La ménopause est un phénomène physiologique secondaire à un épuisement du capital folliculaire [1]. Elle survient en moyenne à l'âge de 51 ans chez les femmes dans les pays occidentaux. D'après le collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), la ménopause se caractérise par : une aménorrhée depuis au moins un an associée à des bouffées de chaleur ou bouffées vasomotrices pouvant survenir au cours de la journée ou de la nuit, des sueurs nocturnes pouvant survenir de façon isolée sans bouffées de chaleur. D'autres signes cliniques peuvent y être associés, comme des troubles génito-urinaires, avec essentiellement une sécheresse vulvo-vaginale, des infections et des irritations urinaires, une gêne pour uriner et des impériosités mictionnelles, des douleurs articulaires, des troubles du sommeil par effet dit « domino », secondaires au réveil nocturne engendré par les bouffées vasomotrices, une asthénie, une perte d'attention, des tendances dépressives, des pertes de mémoire, des troubles de l'humeur avec un caractère irritable, ainsi que des variations pondérales associées à une répartition androïde des graisses.

Les facteurs faisant varier l'âge de la ménopause sont nombreux. Il est acquis que des facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués dans la détermination de l'âge de la ménopause d'une femme.

Chez 2 à 3% des femmes, un blocage de la maturation folliculaire ou un épuisement folliculaire survient avant l'âge de 40 ans, on parle de ménopause précoce ou d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP).

De nombreux termes sont utilisés pour décrire l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) : ménopause précoce, diminution de la réserve ovarienne, hypogonadisme hypergonadotrope, dysgénésie ovarienne. Le terme d'IOP représente un continuum de dysfonctionnement lié au vieillissement précoce des ovaires, et regroupe ainsi l'ensemble de ces termes.

Les étiologies d'IOP sont multiples et variées. Parmi celles-ci, un certain nombre sont d'origine génétique, chromosomique ou génique. Le plus souvent, il s'agit de cas sporadiques, mais parfois on retrouve une histoire familiale, suggérant une origine génétique.

Malgré les progrès récents dans l'identification de l'origine des IOP, la plupart des cas restent étiquetés comme étant idiopathiques.

L'objectif de ce travail sera d'étudier les causes d'IOP d'origine génétique. Les différentes causes connues feront l'objet d'un chapitre avec des rappels sur la physiopathologie, les indications à réaliser les analyses chez les patientes et, le cas échéant, à réaliser une enquête familiale. De plus l'histoire clinique d'une patiente du service de médecine et biologie de la reproduction et cytogénétique du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) d'Amiens servira à illustrer les conséquences sur le plan de la prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation (AMP) et en génétique.

En parallèle, nous comparerons, en termes de taux d'identification du mécanisme chromosomique à l'origine de cette IOP, la cohorte de patientes suivies au CHU d'Amiens à celle de la littérature.

Par la suite, l'évolution récente des techniques d'analyse en génétique ont permis et permettent encore de mettre en évidence l'implication de nouveaux gènes dans l'IOP. Nous discuterons de ces dernières avancées, aussi bien en génétique moléculaire qu'en génétique chromosomique et de leur implication dans le diagnostic des patientes présentant une IOP.

Enfin nous proposerons un plan d'aide à la prescription des différents examens génétiques en consultation d'IOP.

Notions Générales sur l'Insuffisance Ovarienne Prématurée

Physiologie

A. L'ovogénèse

Le développement du pool de follicules

L'ovaire contient un stock maximum d'ovocytes présent dès la vie intra-utérine. Ces ovocytes sont soumis à un intense phénomène d'apoptose. En effet, le nombre maximal d'ovocytes est obtenu dès 20 semaines de grossesse et il est alors d'environ 7 millions. À la naissance, le nombre d'ovocytes est de 1 à 2 millions et ne serait plus que de 400 000 à la puberté [2]. La déplétion folliculaire s'accélère vers l'âge de 37 ans et la ménopause survient lorsque le nombre de follicules est inférieur à 1 000.

De 7 millions d'ovocytes environ à l'origine seuls 400 à 500 seront ovulés (Figure 1).

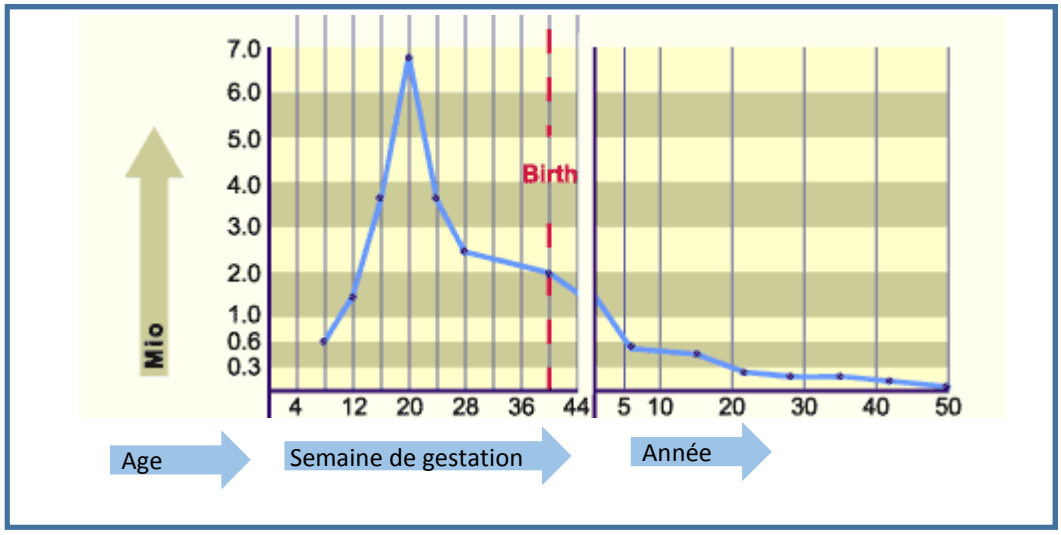

Figure 1 : Le graphique montre l'évolution en fonction de l'âge, dès la période de développement intra-utérin, du nombre total d'ovocytes par ovaire, d'après http://www.embryology.ch/francais/cgametogen/oogenese03.html

Durant la vie intra-utérine, l'ovogénèse se fait en 4 étapes : la prolifération, la formation du follicule primordial, l'arrêt de la première division de méiose, le développement et la maturation folliculaire [2].

a. Première étape : La prolifération

Les ovogonies se multiplient par division mitotique dans la zone corticale de l'ovaire embryonnaire. Les ovogonies en prolifération forment des grappes et des cordons appelés « amas d'ovocytes ». Au cours de la quinzième semaine de développement embryonnaire, quelques ovogonies à la limite médulla-cortex de l'ovaire entrent en prophase de première division méiotique.

b. Deuxième étape : La formation du follicule primordial

À partir de la vingtième semaine, les ovocytes de la limite médulla-cortex de l'ovaire sont entourés d'une couche unicellulaire de cellules épithéliales folliculaires (Figure 2). Tout autour, la prolifération et la méiose continuent, accompagnées d'une mort cellulaire. Au terme de cette période le nombre total d'ovogonies diminue de manière drastique.

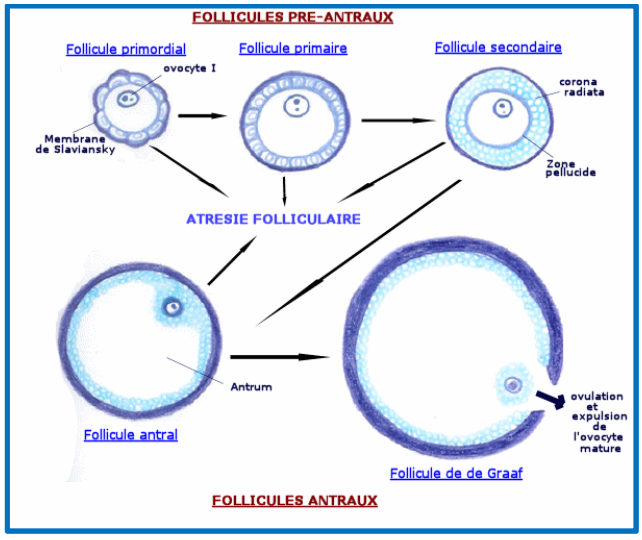

Figure 2 : Développement folliculaire. http://www.natisens.com/fonction-de-ovaire-la-folliculogenese/

c. Troisième étape : L'arrêt de la première division de méiose

Les cellules épithéliales folliculaires produisent une substance inhibitrice de la méiose (MIS) qui arrête la prophase de première division méiotique. Les chromosomes appariés se décondensent et entrent dans un état de repos, le dictyotène, qui peut durer jusqu'à 40 ans.

d. Quatrième étape : Développement et maturation folliculaire

Dès la fin de la période fœtale jusqu'au début de la puberté, quelques follicules primordiaux commencent à grandir de façon simultanée. Sans stimulation de la FSH, ils rentrent en apoptose.

Au cours de chaque cycle post-pubertaire, un follicule ovarien évolue jusqu'à l'ovulation, les autres follicules ayant commencé leur maturation en même temps entrent en apoptose (Figure 3).

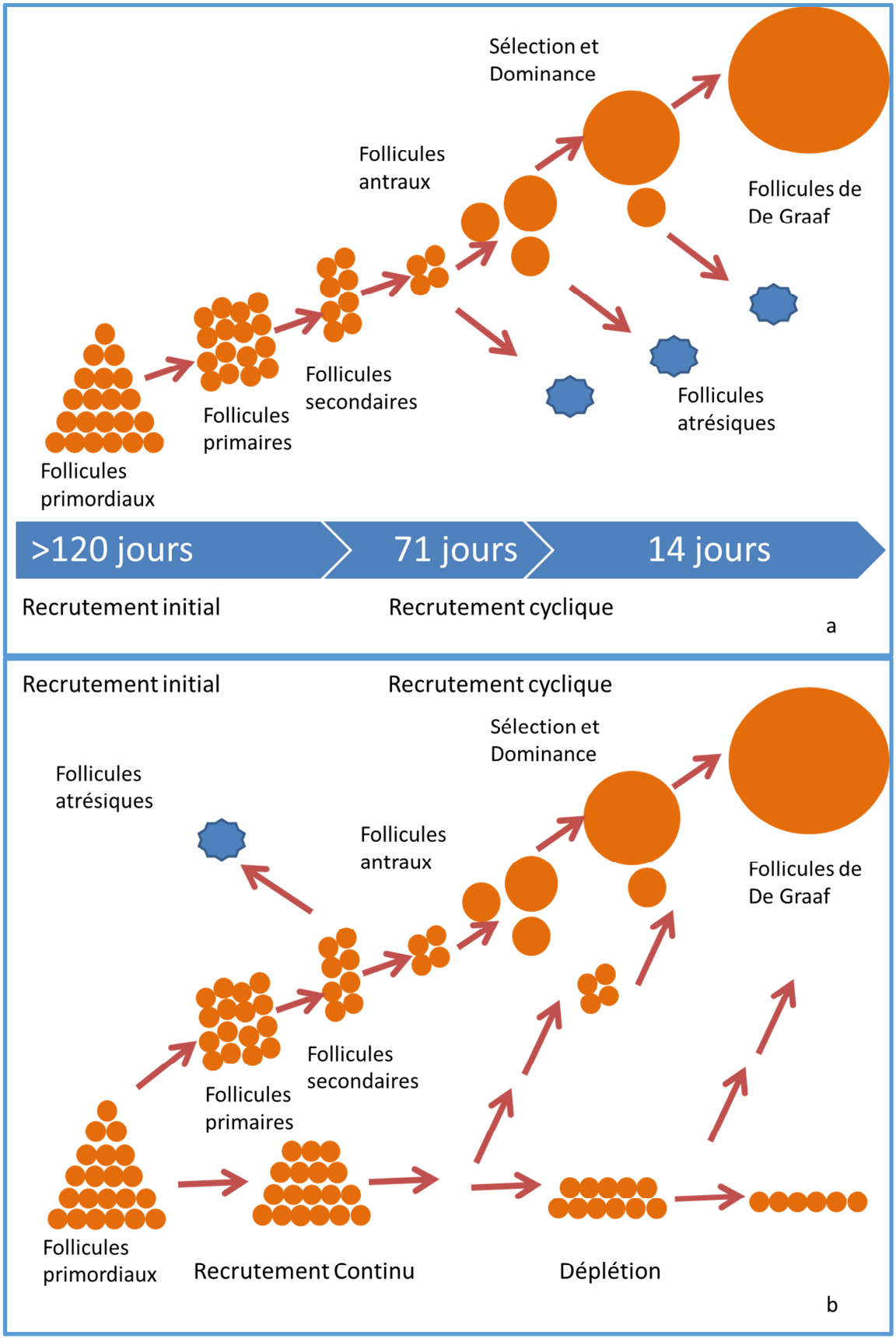

Figure 3 : Cycle ovarien, retravaillé d'après Elizabeth A. MCGEE, Endocrine Review, 2000

Le cycle ovarien

De la puberté à la ménopause, le cycle se fait en 5 étapes [2].

a. Première étape :

La croissance constitutive du follicule se fait sans stimulation hormonale après la puberté. L'ovocyte grandit, l'épithélium folliculaire devient cubique (follicule primaire), puis forme plusieurs couches (follicule secondaire), les cellules épithéliales folliculaires reposent sur une membrane basale externe, tandis que la membrane pellucide de l'ovocyte se forme au pôle apical. Dans l'épithélium, des espaces intercellulaires apparaissent puis se réunissent pour former la cavité folliculaire (follicule tertiaire) (Figures 2 et 3).

b. Deuxième étape : La production d'hormones

Sur les cellules folliculaires apparaissent des récepteurs à la FSH, tandis que des récepteurs à la LH sont localisés sur les cellules voisines de l'interstitium (la thèque interne). Au $7^{ième}$ jour du cycle, le niveau de l'hormone gonadotrope en provenance de l'hypophyse augmente. Sous l'influence de la FSH et de la LH, la thèque interne synthétise l'œstradiol.

c. Troisième étape : Le follicule ovarien

Tous les follicules tertiaires sont d'abord stimulés et contribuent ainsi à la formation d'hormones. Dans un second temps, seul le follicule ovarien continue son évolution les autres dégénèrent entre le septième le 14^{e} jour du cycle. Des récepteurs à E_2 supplémentaires apparaissent au niveau des cellules de la granulosa du follicule ovarien. L'œstradiol de la thèque induit une vague supplémentaire de prolifération des cellules de la granulosa et provoque ainsi une augmentation de la production d'œstradiol dans le follicule ovarien (auto simulation).

d. Quatrième étape : L'ovulation

L'augmentation du niveau d'œstradiol déclenche le pic de LH. Dans la phase pré-ovulatoire, des récepteurs à LH sont exprimés également par les cellules de la granulosa dans le follicule prêt à la rupture. Ce n'est que lorsque la dernière étape de maturation du follicule tertiaire coïncide avec le pic de LH que se déclenche l'ovulation.

e. Cinquième étape : Le corps jaune

Après la rupture du follicule (Figure 4), le follicule éclaté devient le corps jaune. Le tissu conjonctif vasculaire de la thèque interne pénètre la membrane basale de la granulosa et s'insinue entre les cellules de la granulosa. L'invasion des vaisseaux contribue à l'augmentation soudaine de progestérone et d'oestradiol après l'ovulation. Lorsqu'aucune implantation n'a lieu, le corps jaune dégénère à la fin du cycle (lutéolyse). Il laisse une cicatrice titulaire dans l'ovaire (corpus albicans) (Figure 4).

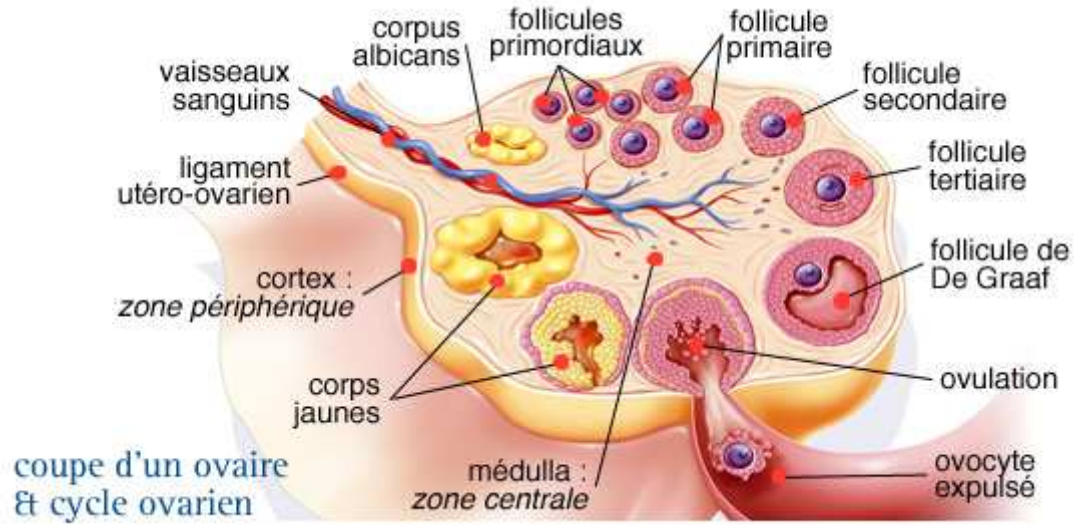

Figure 4 : Le cycle ovarien d'après

https://sites.google.com/site/sciencesnaturellescinetielle/cours/svt-4e/2013-2014/3-1

L'insuffisance ovarienne prématurée

A. Définition

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) (OMIM 311360) se caractérise par la survenue avant l'âge de 40 ans d'une aménorrhée de plus de quatre mois associée à un taux de gonadotrophines élevé (FSH est supérieur à 40mUI/l sur au moins deux prélèvements distincts réalisés à quelques semaines d'intervalle) et à une hypo-oestrogénie [3]. L'IOP peut être transitoire ou progressive et peut aboutir éventuellement à une ménopause précoce.

La prévalence de l'IOP est de 2 à 3 % dans la population générale et a une pénétrance âge-dépendante : elle passe de 1/10 000 chez les femmes de moins de 20 ans, à 1/1 000 chez les femmes de moins de 30 ans puis à 1/100 chez les femmes de moins de 40 ans. La prévalence est également dépendante de facteurs environnementaux, comme le tabac, l'indice de masse corporelle, l'utilisation de traitements hormonaux, ou de facteurs ethniques, laissant supposer une base génétique à l'IOP [4].

B. Hypothèse physiopathologique de survenu de l'IOP

Trois mécanismes ont été proposés pour expliquer la survenue de l'IOP :

- une anomalie de la formation du pool de follicules avec un nombre de follicules primordiaux trop faible,
- un blocage de la maturation folliculaire,
- un épuisement anormalement rapide du stock folliculaire [2].

Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer actuellement la physiopathologie de l'IOP, parmi celle-ci nous retiendrons les deux plus documentées.

La première repose sur un contrôle de qualité ovocytaire, qui permettrait d'éliminer les follicules dont les ovocytes portent des anomalies méiotiques. Une apoptose accélérée serait donc la conséquence d'une fréquence anormalement élevée d'accidents méiotiques.

La seconde hypothèse retenue suppose l'existence d'un phénomène naturel d'autorégulation des ovocytes permettant chaque fois la sélection d'un follicule destiné à survivre parmi un certain nombre de follicules en concurrence. Lorsque le nombre de

follicules qui entrent en concurrence à chaque cycle est anormalement élevé, la réserve ovarienne s'épuisera beaucoup plus rapidement.

Malgré toutes ces hypothèses, la physiopathologie de cette affection demeure encore mal connue.

C. Causes de l'IOP : Acquises ou Innées ?

L'IOP a une origine multifactorielle, et regroupe en réalité un ensemble très hétérogène de pathologies. Parmi les étiologies connues, certaines sont acquises (auto-immune, métabolique infectieuses ou iatrogènes), d'autres sont innées (origine chromosomique, génique ou épigénétique). Malgré les avancées dans la compréhension des causes à l'origine de l'IOP, cette pathologie reste le plus souvent considérée comme idiopathique, avec une probable origine multifactorielle.

Ce travail étudiera par la suite les IOP d'origine génétique afin de synthétiser l'ensemble des connaissances acquises à ce jour. Il permettra ainsi d'établir un arbre décisionnel utile à la pratique clinique des gynécologues dans l'indication des différents tests génétiques.

Les causes épigénétiques ne seront pas traitées. N'étant pas assez documentés pour entrer dans le champ du diagnostic dans un avenir proche, nous avons décidé de ne pas les traiter, même si nous avons conscience de leur potentiel intérêt.

Implication en AMP

Trouver une cause génétique n'est pas simplement intéressant pour expliquer l'origine de l'IOP à la patiente, c'est également utile pour la prise en charge en AMP de la patiente ainsi que pour l'ensemble de sa famille. En effet, une fois le diagnostic génétique posé la prise en charge varie. Si une prédisposition à l'IOP est retrouvée nous pourrons proposer une préservation de la fertilité, et dans un second temps une prise en charge en AMP avec fécondation in vitro (FIV) ou injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI).

Le conseil génétique concerne également l'information aux apparentés, il ne faut pas oublier qu'en génétique on s'attache à s'occuper de famille. Comme la loi de 2013, article R.1131-20-2 du décret n°2013-527 du 20 Juin 2013, l'impose aux patients désormais, l'information génétique pouvant concerner les apparentés doit leur être transmise pour qu'une prise en charge adaptée puisse être mise en place.

Causes génétiques de l'IOP : mise au point à travers une série d'exemples

IOP causée par des Anomalies chromosomiques

A. *Anomalies de nombre*

Monosomie X

a. *Physiopathologie*

La monosomie X, aussi appelée Syndrome de Turner, se caractérise au caryotype par la présence d'un seul chromosome X de structure habituelle. Dans certains cas, il existe une mosaïque cellulaire avec présence d'un second chromosome X, avec ou sans anomalie de structure, dans une partie des cellules.

La monosomie est le résultat d'une non-disjonction chromosomique soit au cours de la méiose soit lors des premières divisions mitotiques embryonnaires (Figure 5). La non-disjonction méiotique peut se faire en première ou en deuxième division de méiose, lors de la spermatogénèse (~70%) ou de l'ovogénèse [5]. En fonction du moment de survenu de la non-disjonction (pré ou post-conceptionnel), la monosomie peut être homogène ou en mosaïque (Figure 6).

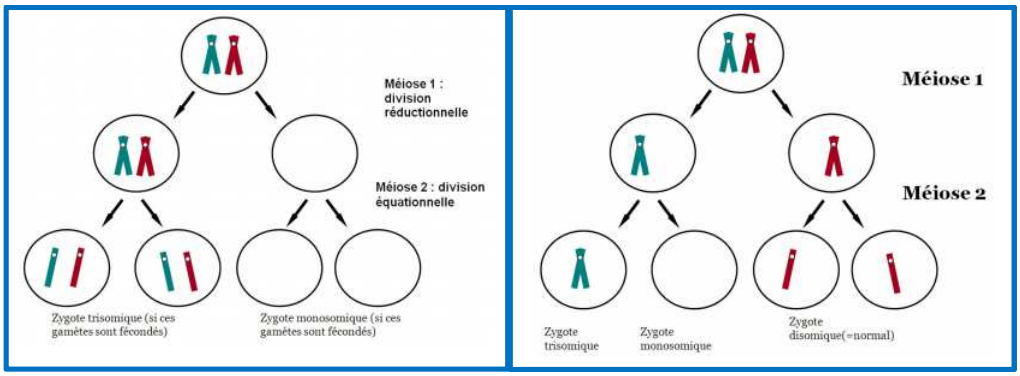

Figure 5 : Mécanisme de formation d'aneuploïdie : monosomie ou trisomie homogène, d'après : Université Médicale Virtuelle Francophone cours de génétique : Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

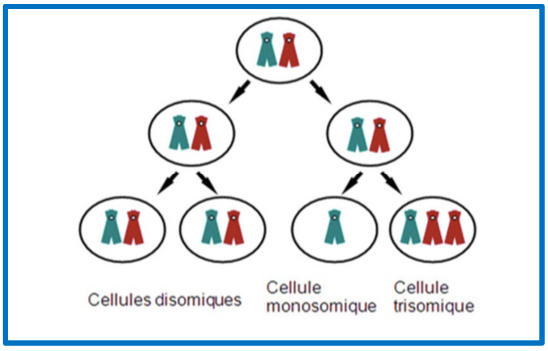

Figure 6 : Mécanisme de formation d'une mosaïque, d'après : Université Médicale Virtuelle Francophone cours de génétique : Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

La prévalence de cette pathologie est estimée à 1/5000 naissance soit environ 1/2500 naissances chez la fille.

b. *Phénotype*

Le phénotype du syndrome de Turner est variable. Les signes quasi-constants sont l'IOP et le retard statural. Au niveau du développement gonadique les femmes présentant un syndrome de Turner ont en général des ovaires sous forme de bandelettes fibreuses. Parmi les autres signes cliniques, il peut être observé un cou court et palmé, des malformations d'organes, notamment au niveau du cœur (coarctation de l'aorte), des anomalies rénales et des anomalies endocriniennes (thyroïdite, hypothyroïdie et diabète) [6,7]. Cette présentation syndromique doit faire évoquer le syndrome de Turner chez une femme présentant une IOP, et faire réaliser un caryotype avec une hybridation in situ en fluorescence (FISH) spécifique avec des sondes spécifiques du chromosome X et du chromosome Y.

A l'annonce du diagnostic, la prise en charge doit être multidisciplinaire, avec un suivi accru en gynécologie, endocrinologie et en cardiologie. Le reste de la prise en charge dépendra des signes cliniques présents chez la patiente. En cas de syndrome de Turner atypique avec présence d'une mosaïque 45,X/46,XY, une prise en charge chirurgicale pour ablation des gonades est indispensable (risque de dégénérescence).

c. *Prise en charge en AMP*

1. Syndrome de Turner et grossesse

95% des patientes porteuses d'une monosomie X présenteront une IOP, la ménopause précoce survient avant la puberté dans la majorité des cas (Figure 7). Un début de puberté est possible dans environ 30% des cas, avec des menstruations possibles dans environ 2 à 3 % des cas. Les grossesses spontanées sont extrêmement rares chez les femmes turnériennes [7]. Le passage en don d'ovocytes suite au diagnostic de syndrome de Turner concerne environ 10% des dons d'ovocytes réalisés en France. Cette prise en charge en AMP doit s'accompagner d'un suivi multidisciplinaire comme le recommande le Collège National des Gynécologues et obstétriciens Français (CNGOF) et la Haute Autorité de Santé (HAS) [8].

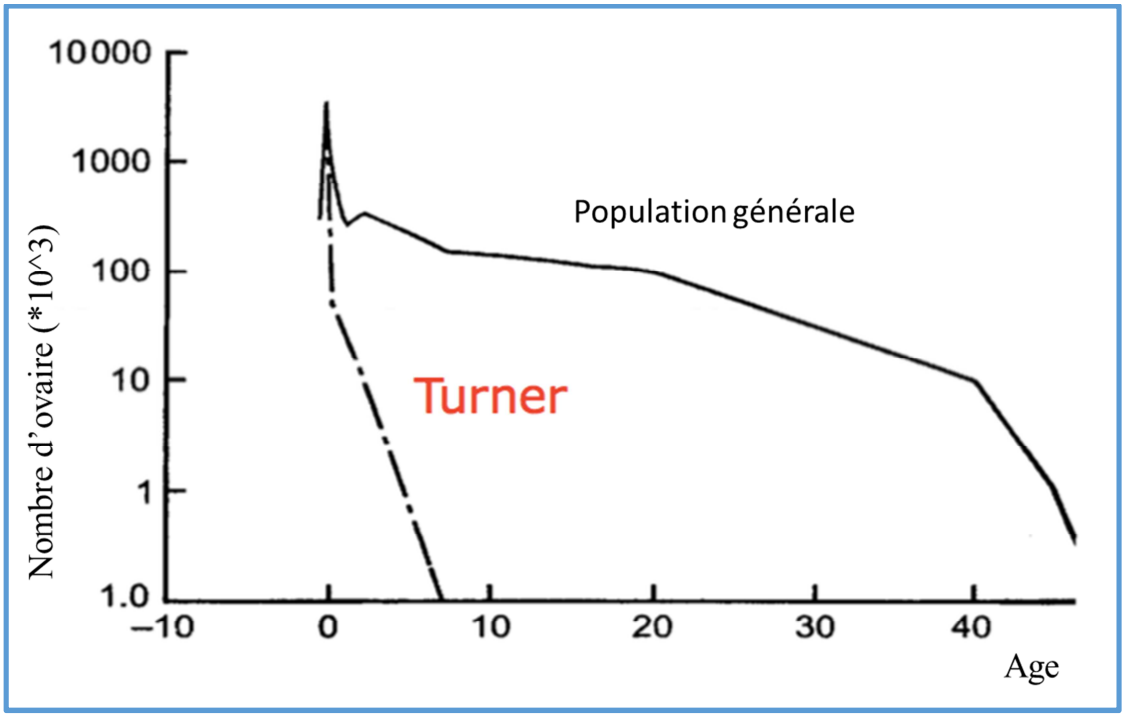

Figure 7 : Réserve ovarienne dans la population générale comparée aux femmes porteuse d'un syndrome de Turner, la courbe du haut représente l'évolution du nombre d'ovocyte en fonction de l'âge dans la population générale, la courbe du bas (en pointillé) représente l'évolution du nombre d'ovocyte en fonction de l'âge chez les femmes porteuses d'un syndrome de Turner, d'après http://slideplayer.fr/slide/3814835/

En effet, suite au décès par dissection aortique de deux patientes Turner ayant obtenu des grossesses par don d'ovocyte en France en 2007, le CNGOF et la HAS ont publié en 2009 des recommandations concernant le suivi et notamment le bilan cardiovasculaire avant d'autoriser une grossesse.

2. Risques liés à la grossesse chez les femmes présentant un syndrome de Turner

a) Risques maternels :

Le risque principal de ces grossesses est lié au risque de décompensation cardio-vasculaire avec 10% de dissections sans facteurs de risque, il faudra donc mettre en place un suivi cardiologique avant de débuter une grossesse.

b) Risques fœtaux

Si une grossesse spontanée est obtenue chez une femme présentant une monosomie X, elle devra être informée sur les différentes issues de la grossesse :

- Nouveau-nés en bonne santé (30 à 38%)
- Fausses-Couches Spontanées (FCS) répétées (29 à 32%)
- Accouchements prématurés (7%)
- Décès périnatals (7 à 10%)
- Malformations ou anomalies chromosomiques (20%) [8].

d. Conseil génétique

Les anomalies de nombre (surtout en mosaïque) sont le plus souvent *de novo*, et accidentelles car elles sont le produit d'une non-disjonction post-zygotique (Figure 6). Il n'y a donc que peu d'intérêt à rechercher cette particularité chromosomique chez les apparentés de la patiente.

e. A propos d'un cas

La patiente n°1, âgée de 18 ans, a été reçue dans le service de médecine et biologie de la reproduction et cytogénétique du CHU d'Amiens afin de réaliser son caryotype. La patiente était suivie en endocrinologie pour retard staturo-pondérale et aménorrhée primaire. Un bilan biologique retrouvait une IOP.

Le caryotype avait mis en évidence un syndrome de Turner homogène (Figure 8). De plus une hybridation fluorescente in situ (FISH) a été réalisée avec deux sondes différentes. La première sonde, placée sur le centromère du chromosome X recherchant une mosaïque, retrouvait une absence homogène de ce chromosome X (Figure 8). La seconde sonde hybridant le gène *SRY* a été réalisée afin de rechercher la présence en mosaïque d'un chromosome Y, comme cela peut être le cas dans certain syndrome de Turner. Il n'a pas été mis en évidence de présence du gène *SRY* dans l'ensemble des

cellules analysées (Figure 8). La formule ISCN est : 45,X.ishXp11q11(DXZ1x1),Yp11.3(SRYx0)[16].nuc ish(DXZ1x1,SRYx0)[200].

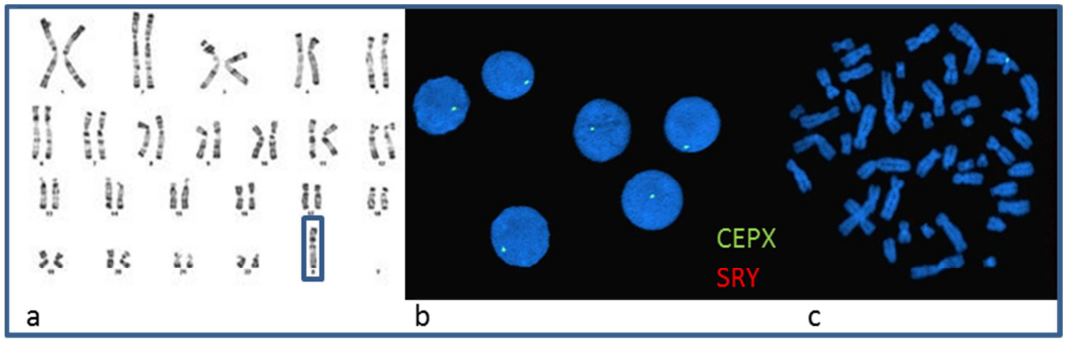

Figure 8 : Caryotype en bande R (a), FISH interphasique (b) et métaphasique (c) CEPX et *SRY* de la patiente 1

Le caryotype mettait en évidence la présence d'un seul chromosome X signant le diagnostic de syndrome de Turner. La FISH met en évidence la présence d'un seul centromère du chromosome X et l'absence de sonde au locus *SRY*.

Trisomie X

a. Physiopathologie

La trisomie X correspond à la présence de trois chromosomes X sur le caryotype d'un individu de sexe féminin. On parle également de triple X pour éviter le terme péjoratif de « trisomie ». La trisomie X résulte le plus souvent d'une non-disjonction méiotique, mais 20% des cas environ sont dus à une non-disjonction post-zygotique (Figure 6) [9].

Ce diagnostic est souvent de découverte fortuite sur des caryotypes réalisés lors d'enquête familiale, pour troubles de la fertilité ou pour une autre raison (Figure 9).

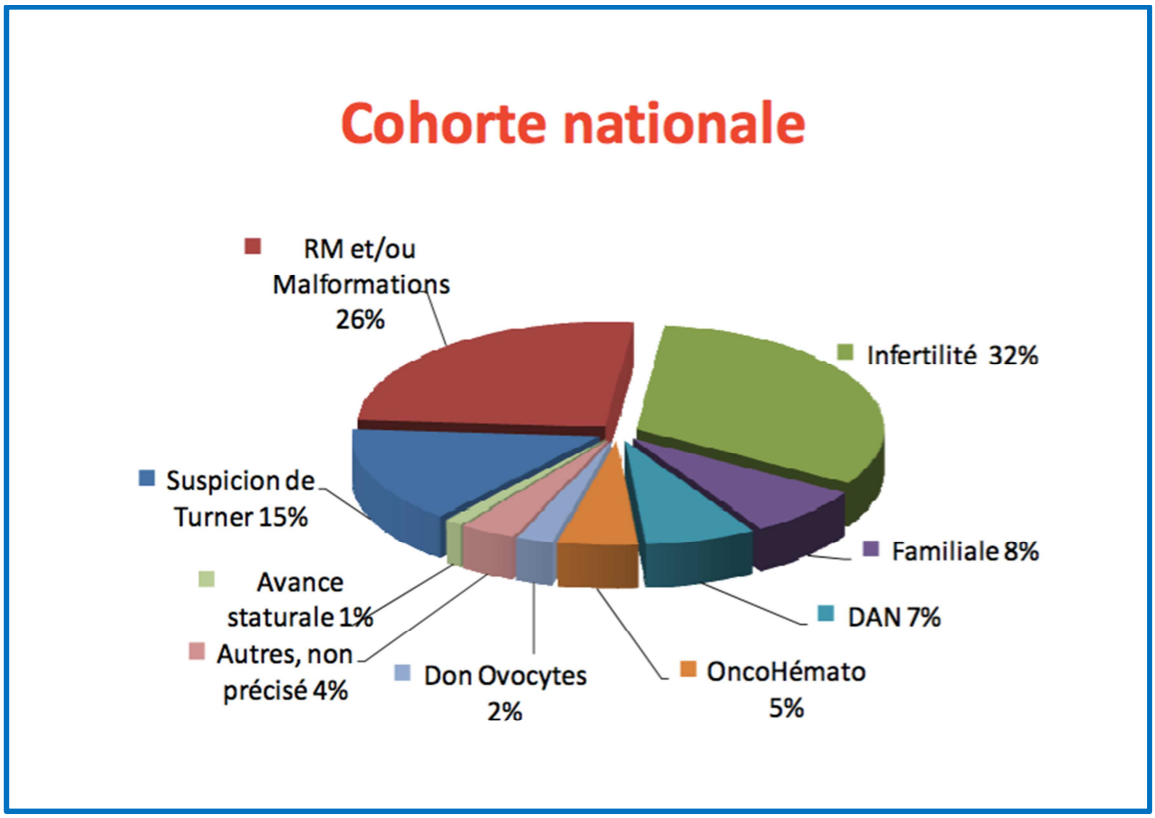

Figure 9 : Cohorte nationale française : indication du caryotype menant à la découverte d'un triple X (F. Vialard, données non publiées)

La fréquence de ce syndrome est de l'ordre de 1 sur 1000 naissance féminine. Elle est sous-estimée du fait de l'absence de phénotype clinique évocateur, on estime que 10% seulement des patientes ayant une trisomie X seraient actuellement diagnostiqués [9].

b. *Phénotype* :

Dans la littérature, on ne retrouve que peu de phénotype particulier associé à la trisomie X. Certaines études retrouvent des présentations syndromiques de triple X. Les signes physiques les plus fréquents sont une grande taille, des plis épicanthiques, une hypotonie et une clinodactylie. D'autres signes peuvent être associés comme une épilepsie, des anomalies rénales et génito-urinaires, des malformations vertébrales, un retard moteur, un retard de langage, des troubles cognitifs et des apprentissages, des troubles psychologiques (troubles de l'attention, de l'humeur, anxiété, dépression, et de l'adaptation) et une insuffisance ovarienne primaire [9].

Il n'y a aucune certitude quant à la relation entre le triple X et la survenue de l'IOP chez les femmes porteuses. Néanmoins, les études récentes semblent montrer un enrichissement entre cette particularité chromosomique et l'atteinte ovarienne, faisant du triple X un possible facteur de susceptibilité à l'IOP. Goswami R *et al.* , rapporte en 2003 deux patientes porteuses de triple X et présentant une IOP. Dans leur revue de la littérature, ils ne rapportent que des études assez anciennes objectivant une fréquence plus élevée d'IOP que la population générale [10]. Des études complémentaires sont encore nécessaires pour pouvoir valider ces hypothèses.

Mais, en fonction des résultats des études sur le sujet, il est possible qu'à l'avenir ait lieu une discussion quant à la possibilité de réaliser une préservation de la fertilité en cas de découverte fortuite de triple X, notamment si l'annonce se fait en anténatal.

c. Prise en charge en AMP :

Cette anomalie de nombre est à considérer comme une particularité, il ne faut donc pas considérer la trisomie X comme la cause de l'IOP. Il faudra prendre en charge le désir de grossesse en AMP en fonction de la réponse aux traitements de stimulation ovarienne.

Si une grossesse est obtenue sans avoir recours au don d'ovocyte, une ponction de liquide amniotique doit être proposée en début de deuxième trimestre vers 17 semaines d'aménorrhée, afin de rechercher une anomalie de nombre des chromosomes. En effet, il existe un risque plus important pour les femmes porteuses de trisomie X de transmettre une aneuploïdie, qui peut concerner n'importe quel chromosome par effet inter-chromosomique. Cet effet est discuté dans des études relativement anciennes [11,12].

d. A propos d'un cas :

La patiente n°2 est suivie en AMP pour infertilité primaire. Dans ses antécédents, on note un spina bifida minime isolé, localisé en L4 et L5. La patiente était nullipare, avec des cycles courts.

Devant un désir de grossesse depuis 2 ans, un bilan hormonal a été prescrit par son gynécologue. Ce bilan comprenait un dosage de l'AMH (hormone antimüllérienne, produite par les cellules folliculaires de la granulosa, le taux sanguin d'AMH est corrélé avec le nombre de follicules antraux détectés à l'échographie et avec l'âge de la patiente, cette hormone est le reflet de la réserve ovarienne) mesurée à 0,19 ng/ml (taux normaux compris entre 2 et 6,8 ng/ml), une recherche de prémutation X-fragile revenue négative ainsi qu'un caryotype.

Au niveau du caryotype (Figure 10), une dysgonosomie (anomalie de nombre des chromosomes sexuels) en mosaïque a été mise en évidence avec une population majoritaire (90%) présentant une trisomie X sans anomalie de structure des chromosomes et une population minoritaire (10%) présentant une formule féminine sans anomalie. La formule ISCN était : 47,XXX[41]/46,XX[4].

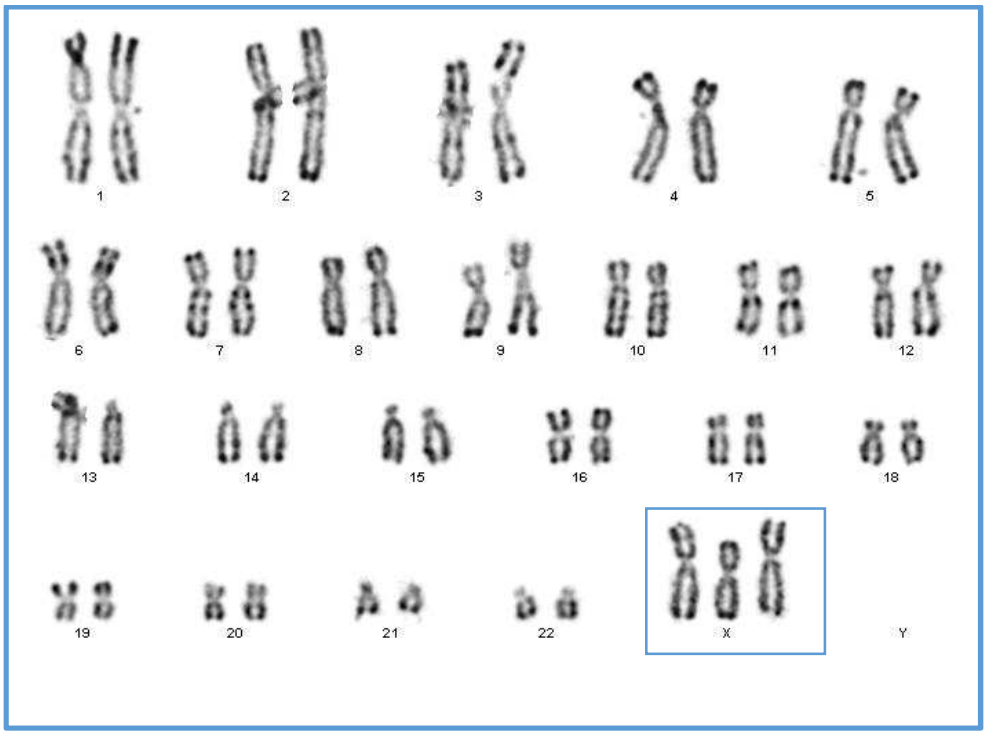

Figure 10: Caryotype de la patiente n° 2 en bande R montrant une trisomie X, les chromosomes X sont encadrés et présents en 3 exemplaires.

Conséquences pour l'enquête familiale :

Les anomalies de nombre sont le plus souvent *de novo*, et accidentelles car elles sont le produit d'une non-disjonction post-zygotique (Figure 6). Il n'y a donc que peu d'intérêt à rechercher cette particularité chromosomique chez les apparentés de la patiente.

Prise en charge en AMP :

La patiente a bénéficié d'un suivi dans le service de médecine et biologie de la reproduction. Une stimulation ovarienne avec insémination artificielle de sperme du conjoint (IAC) est actuellement en cours.

B. Remaniements de structures

Introduction

Selon la définition classique, les anomalies de structure sont la conséquence de cassures chromosomiques suivies par un ou plusieurs recollements anormaux. Les anomalies de structure peuvent affecter un ou deux chromosomes, homologues ou non homologues, parfois davantage ; elles peuvent être équilibrées ou non équilibrées. Les remaniements équilibrés n'entraînent pas de perte ou de gain de matériel chromosomique et n'ont habituellement pas d'effet phénotypique. Les remaniements équilibrés peuvent entraîner, lors de la méiose, la formation de gamètes déséquilibrés donnant des zygotes anormaux, ce qui se traduira par la survenue d'avortements ou par la naissance d'enfants porteurs d'anomalies congénitales. Les anomalies non équilibrées peuvent survenir *de novo* (délétions, translocations non équilibrées, ou autres) ou être la conséquence d'un remaniement parental équilibré.

On différencie les anomalies de structure touchant un seul chromosome des anomalies de structure touchant 2 chromosomes qui impliquent un échange de matériel génomique.

Translocation

a. Mécanismes Chromosomiques

Une translocation est caractérisée par deux cassures sur deux chromosomes différents, le plus souvent non-homologues, et recollement après échange des segments distaux. On distingue deux formes majeures de translocations : les translocations robertsoniennes (Figure 11) concernant les chromosomes acrocentriques et les translocations réciproques pouvant concerner tous les chromosomes (Figure 12). Ces translocations peuvent être équilibrées ou non équilibrées. Elles peuvent survenir *de novo* ou être transmises.

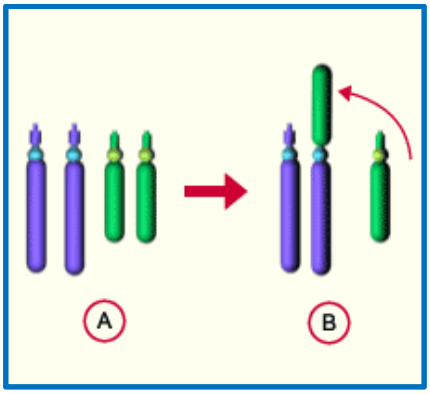

Figure 11 : A structure chromosomique sans particularité B translocation robertsonnienne d'après : Université Médicale Virtuelle Francophone cours de génétique : Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

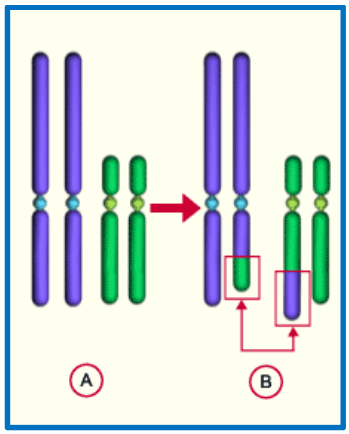

Figure 12 : A structure chromosomique sans particularité B translocation réciproque d'après : Université Médicale Virtuelle Francophone cours de génétique : Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

b. *Phénotype*

Les patients porteurs de ces translocations n'ont pas de phénotype particulier en dehors de troubles de la fertilité. Lors de la méiose, la formation des bivalents ne peut pas s'effectuer normalement et il y formation de tétravalent. Lors de la ségrégation différentes possibilités peuvent exister générant la formation de gamètes équilibrés ou de gamètes déséquilibrés (Figure 13).

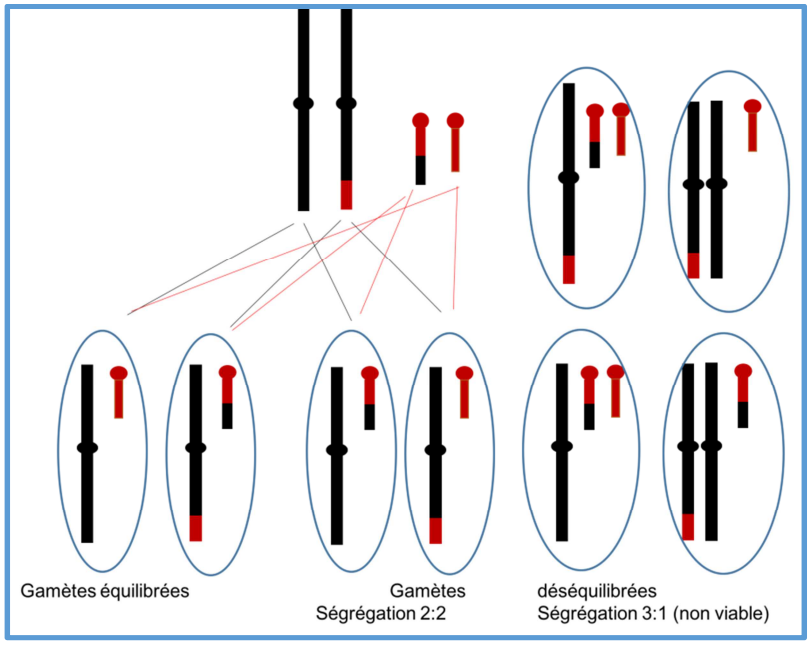

Figure 13 : Transmission de translocation réciproque

c. Prise en charge en AMP

Il existe un risque de transmission de ce type de remaniement à chaque grossesse. Le risque de déséquilibre dépend de la taille des fragments transloqués. En dehors des translocations impliquant les gonosomes, la transmission est indépendante du sexe.

Les translocations (réciproque ou robertsonnienne) ont été impliquées dans les troubles de la fertilité et notamment dans les IOP [13–16].

La prise en charge en AMP est fonction de la réserve ovarienne. Si une grossesse spontanée est obtenue, un diagnostic prénatal (DPN) sur prélèvement invasif (ponction de villosités choriales ou de liquide amniotique) doit être proposé au couple. Une prise en charge en diagnostic préimplantatoire (DPI), avec stimulation ovarienne, recueil de sperme du conjoint, et fécondation en laboratoire, peut également être discutée avec le couple. L'orientation vers le DPN ou le DPI dépendra du souhait du couple et des possibilités de stimulation ovarienne.

Si la réserve ovarienne ne permet pas d'obtenir d'ovocytes, un don d'ovocyte pourra être proposé aux patients.

d. A propos d'un cas

Histoire Clinique

La patiente n°3 a été suivie pour infertilité primaire dans le service de médecine et biologie de la reproduction. La patiente avait des cycles réguliers allant de 21 à 25 jours. Dans ses antécédents, on rapporte également un déficit en protéine S. Un bilan d'infertilité a été réalisé et comprenait une hystérosalpingographie montrant une stagnation peri-pavillonnaire droite et une trompe gauche peu visible, une échographie ne retrouvant pas d'anomalie mais le compte des follicules antraux était très faible, le bilan biologique mesurait une FSH à 17,3 UI/l (norme 3 à 9 UI/l), une LH à 5,8 UI/l (norme 2 à 10 UI/l), et une AMH 0,25 ng/ml (norme 2 à 6,8 ng/ml). Le bilan biologique hormonal a été contrôlé et retrouvait les mêmes valeurs (FSH 17,3 UI/l, LH 5,8 UI/l, œstradiol plasmatique 25 UI/l et AMH <0,25 ng/ml).

Un caryotype a alors été réalisé et a mis en évidence une translocation réciproque entre le bras court d'un chromosome 1 et le bras long d'un chromosome 16 (Figure 14 a et b). Ce remaniement est homogène et apparemment équilibré. Une analyse complémentaire en FISH avec des peintures chromosomiques des chromosomes 1 et 16 a alors été réalisée afin de rechercher l'implication d'un troisième partenaire. La FISH n'a pas mis en évidence d'implication d'un autre chromosome (Figure 14 c et d). La formule ISCN était :

46,XX,t(1;16)(p13;q21).ish t(1;16)(wcp16+,wcp1+;wcp16,wcp1)[5].

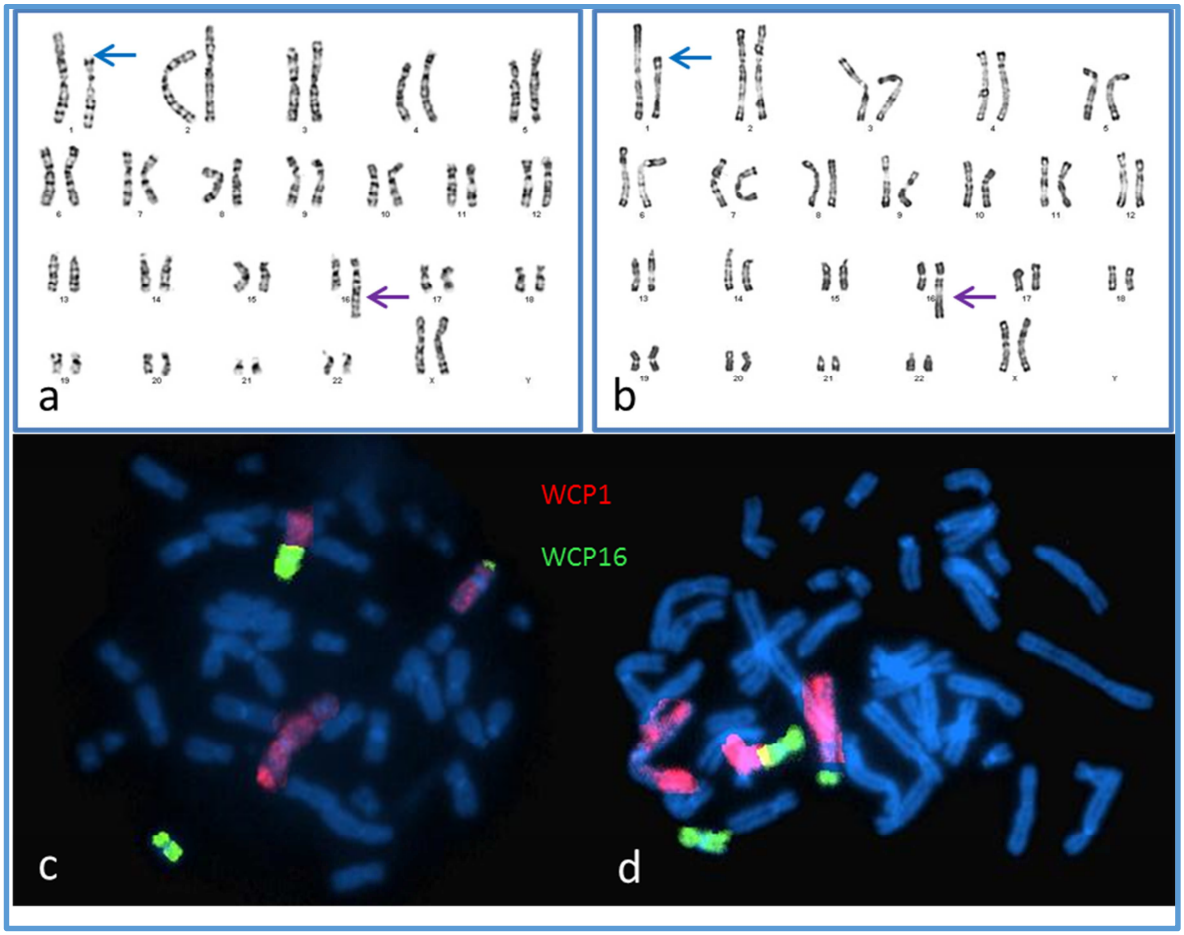

Figure 14 : Caryotype en bande G (a) et R (b) et Peinture chromosomique des chromosomes 1 et 16 mettant en évidence la translocation (c et d), de la patiente n°3.

Antécédents familiaux :

L'enquête familiale retrouve des difficultés de conception chez son frère et sa sœur. Le caryotype de son frère retrouve la même translocation entre le bras court d'un chromosome 1 et le bras long d'un chromosome 16 (Figure 15). Un spermogramme a été réalisé chez ce patient et retrouve une oligospermie sévère.

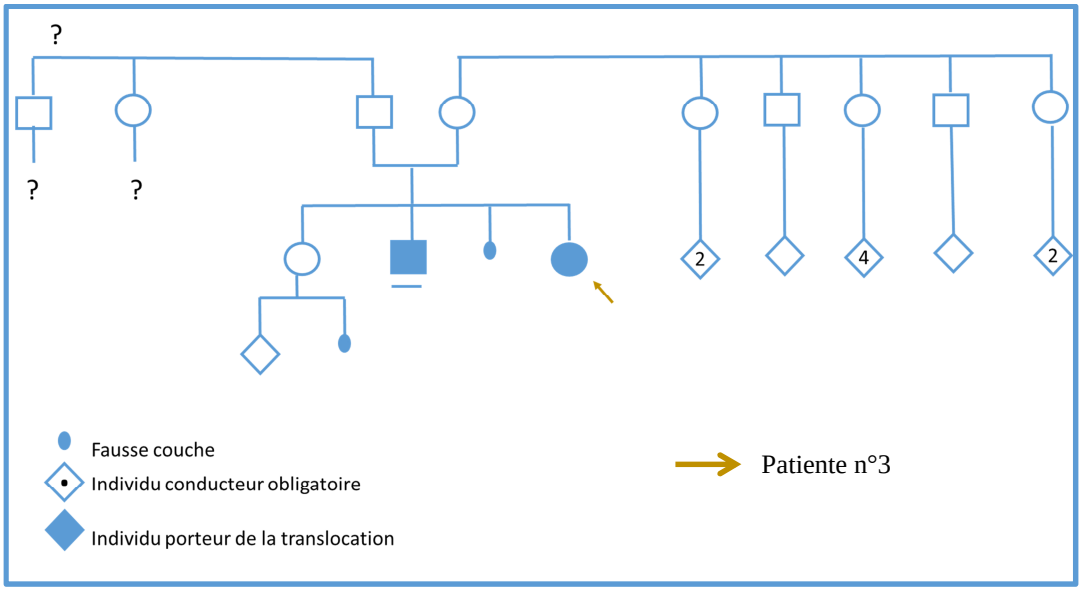

Figure 15 : Arbre généalogique de la patiente n°3

Prise en charge en AMP

Du fait du risque de fausse-couches et de déséquilibre de la translocation, le couple s'est orienté vers un DPI. Cependant, les chances de succès pour un DPI avec un bilan hormonal et une réserve ovarienne altérés étant très faibles, le dossier n'a pas été accepté. Un passage en don d'ovocyte a été proposé au couple.

Inversion du chromosome X- Isochromosome Xq

a. Mécanismes Chromosomiques

Les inversions sont dues à deux cassures sur le même chromosome, suivies de recollement après inversion du segment intermédiaire. Elles sont dites péricentriques si le centromère est compris dans le segment intermédiaire (Figure 16). Elles sont dites paracentriques si les deux cassures se sont produites sur le même bras chromosomique (Figure 17).

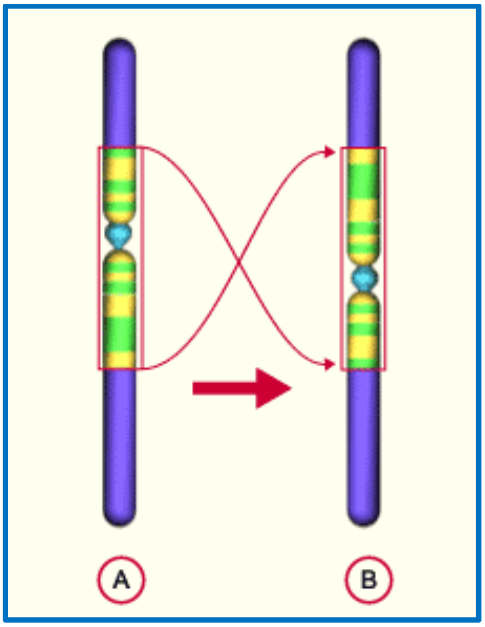

Figure 16 : Mécanisme de formation d'une inversion péricentrique d'après : Université Médicale Virtuelle Francophone cours de génétique : Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

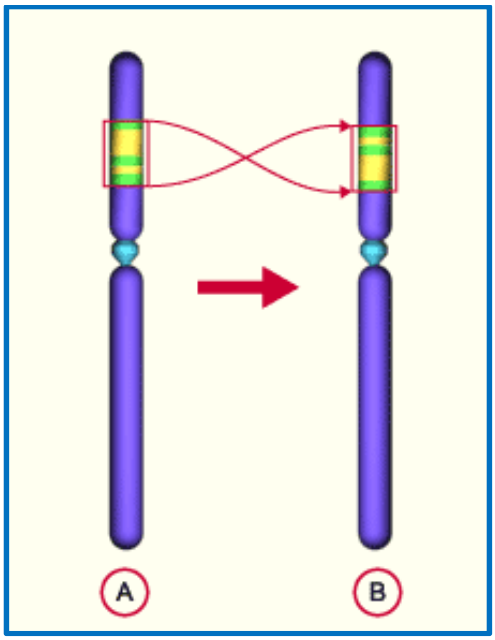

Figure 17 : Mécanisme de formation d'une inversion paracentrique d'après : Université Médicale

Ces inversions sont des remaniements équilibrés mais elles entraînent au moment de la méiose des difficultés d'appariement. Il y a le plus souvent formation d'une boucle d'appariement (Figure 18). La survenue d'une recombinaison (ou crossing over) dans le segment inversé entraîne la formation de gamètes anormaux par duplication/délétion.

Ces duplications portent sur les segments distaux par rapport aux points de cassure (Figure 18).

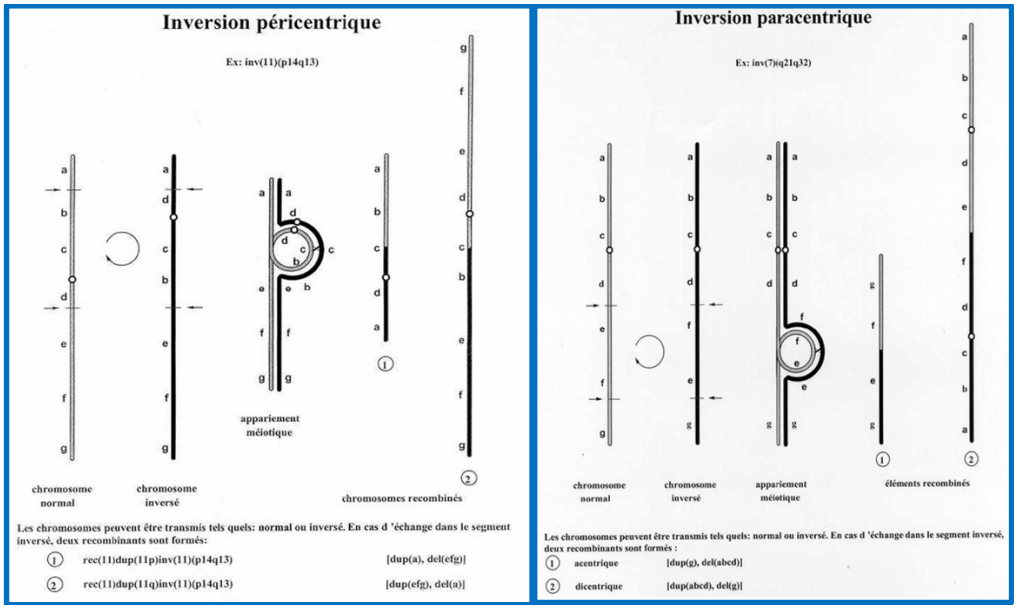

Figure 18 : Inversion, appariement méiotique avec recombinaison ou crossing-over et formation de chromosomes recombinés d'après : Université Médicale Virtuelle Francophone cours de génétique : Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

Un isochromosome est un chromosome anormal formé de deux bras longs ou de deux bras courts d'un même chromosome avec perte de l'autre bras (Figure 19). Ce chromosome symétrique se compose de deux parties identiques avec une région en double exemplaire et une région délétée.

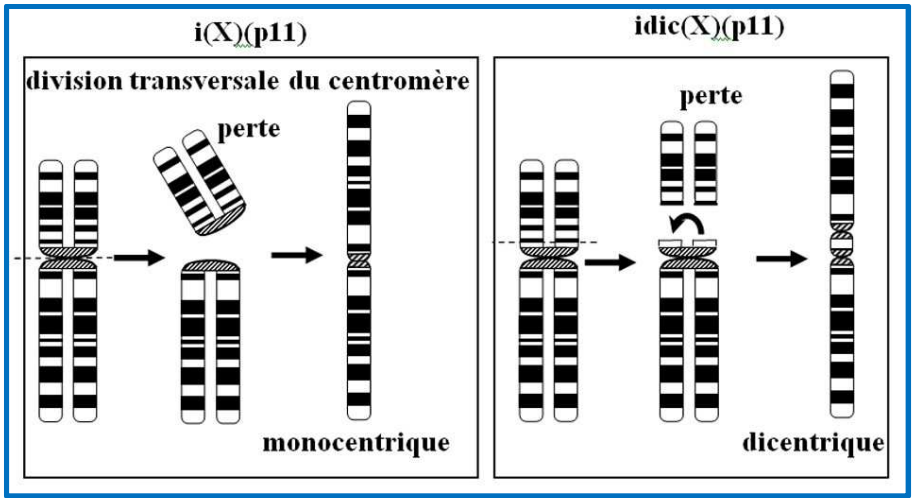

Figure 19 : Mécanisme de formation d'un isochromosome d'après : Université Médicale Virtuelle Francophone cours de génétique : Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

Un isochromosome peut être monocentrique ou dicentrique selon le mécanisme de formation (Figure 19). L'isochromosome le plus souvent rencontré est l'isochromosome pour le bras long du chromosome X qui constitue une variante cytogénétique du syndrome de Turner.

L'isochromosome Xq est un chromosome X comportant deux fois le bras long (q) du chromosome X, le bras court étant complètement ou partiellement absent. Dans environ 90% des cas l'isochromosome Xq est dicentriques, avec du matériel du bras court du chromosome X présent. En effet les points de cassure en Xp sont variables (Figure 19).

Les anomalies de structure du chromosome X à type d'isochromosome Xq représentent plus de 15% des Syndromes de Turner. Leur origine peut être maternelle ou paternelle [5]. Les signes cliniques de cette anomalie chromosomique sont proches des signes cliniques du syndrome de Turner. Les mécanismes de formation de ce remaniement sont toutefois plus complexes.

b. Prise en charge en AMP

Les isochromosomes sont des sous-types de syndrome de Turner, une prise en charge multidisciplinaire, avec un suivi accru en gynécologie, endocrinologie et en cardiologie, doit être mise en place. Le reste de la prise en charge dépendra des signes cliniques présents chez la patiente [8].

La prise en charge en AMP dépendra de la présence ou non d'une insuffisance ovarienne et de la réponse aux traitements de stimulation ovarienne.

c. Prise en Charge en conseil génétique

Toutes les anomalies de structure des chromosomes sont à risque d'être héritées. Il est donc nécessaire de faire un arbre généalogique le plus complet possible, avec recueil des antécédents notamment gynécologiques. L'objectif étant de prendre en charge au plus tôt les patientes potentiellement porteuses de la même anomalie chromosomique.

Un caryotype doit être réalisé chez les parents au premier degré et dans le reste de la famille en fonction du statut de l'apparenté au premier degré en commun.

d. A propos d'un cas

Histoire clinique :

La patiente n°4 a été suivie pour un retard de croissance dans l'enfance en endocrinologie, sans bilan génétique réalisé. Les ménarches sont survenues à 12 ans, depuis la patiente présentait des métrorragies avec des cycles irréguliers allant jusqu'à 75 jours, elle a été réglée jusqu'à ses 30 ans. Toujours au niveau gynécologique, la patiente présentait également une endométriose.

A l'âge adulte, elle présentait toujours une petite taille mesurée à 1m45 soit -3 DS. Elle a eu des épisodes de tachycardie traités par béta bloquant. Dans ses antécédents, on note également une thyroïdite à l'âge de 24 ans avec une thyroïde multinodulaire, puis une hypothyroïdie sous traitement hormonal substitutif, régulièrement suivi en endocrinologie adulte. Elle a été reçue en consultation d'AMP pour IOP puis adressée dans le secteur de cytogénétique du service pour bilan de petite taille et infertilité.

Un caryotype constitutionnel sur sang périphérique a mis en évidence un remaniement chromosomique concernant le chromosome X : un isochromosome Xq (Figure 20 et 21), la formule ISCN était : 46,X,i(X)(q10). Ce remaniement est à l'origine d'un syndrome de Turner. Le bilan cardiovasculaire suite à la découverte du remaniement chromosomique n'a révélé aucune anomalie (ECG de repos, échocardiographie et IRM).

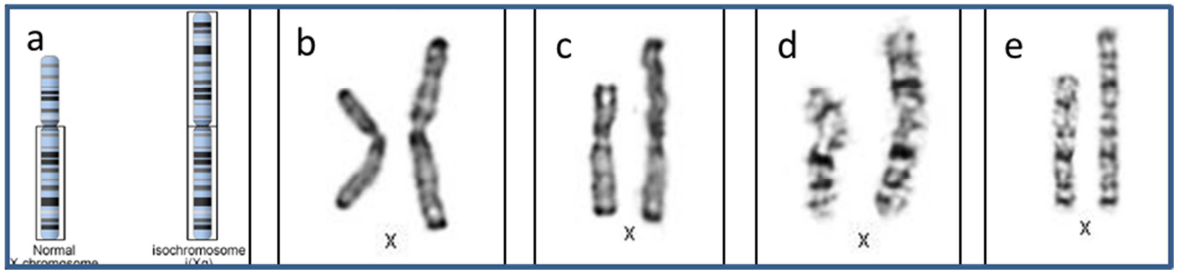

Figure 20 : représentation schématique d'un chromosome X sans remaniement et d'un isochromosome Xq en bande G (a) Zoom sur les chromosomes X en bande R (b et c), en bande G (d et e), l'isochromosome Xq est à droite sur l'ensemble des images. (http://www.omicsonline.org/iridocyclitis-in-a-female-patient-with-a-variant-of-turner-syndrome-2157-7412.1000196.php?aid=20355)

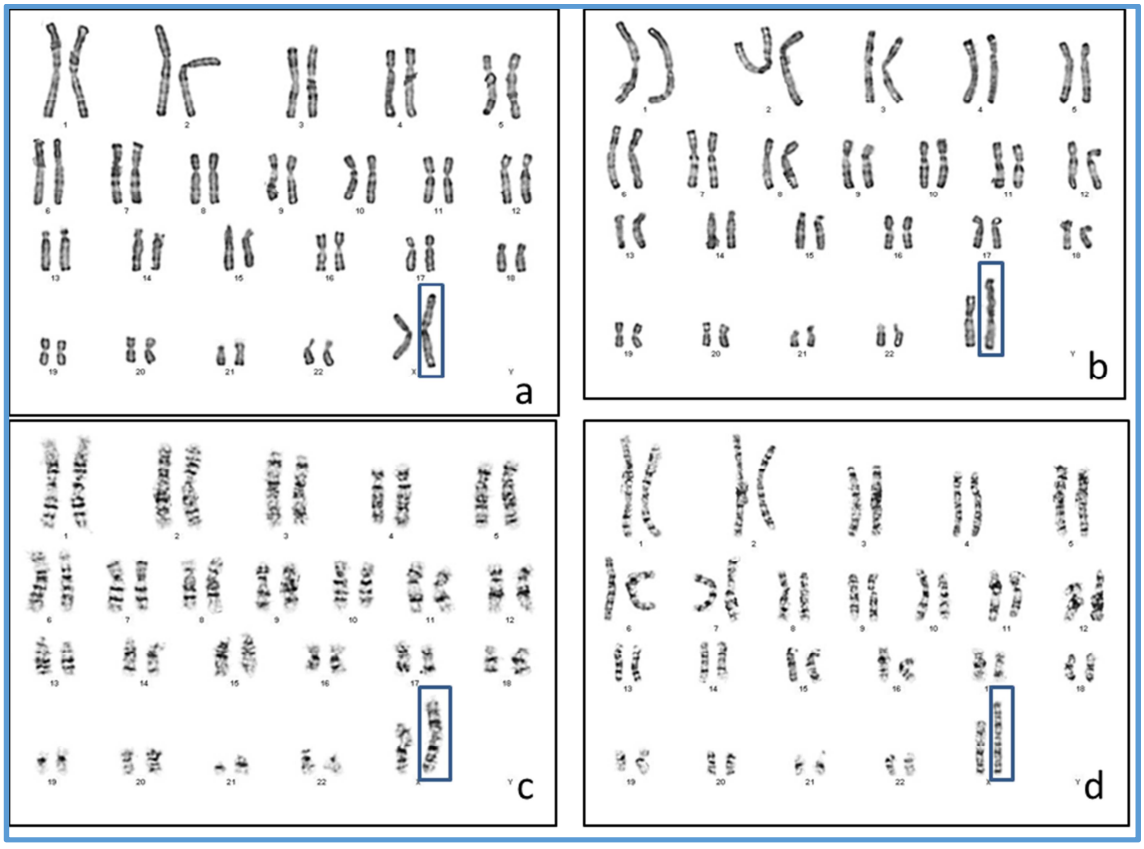

Figure 21 : Caryotype de la patiente n°4 en bande R (a et b) et G (c et d), l'isochromosome est encadré.

Antécédents familiaux

Il est intéressant de noter qu'une inversion péricentrique du chromosome X avait été mise en évidence chez une tante maternelle ainsi que chez ses filles (Figure 22). Cette découverte avait été faite à l'occasion d'un bilan avant prise en charge en AMP

par FIV chez une cousine maternelle. Il est à noter qu'un oncle maternel n'a pas eu d'enfant pour des problèmes d'infertilité d'origine indéterminée.

Prise en Charge en AMP

Devant le bilan hormonal signant l'IOP, une prise en charge en AMP a été initiée. La patiente ne répondant pas aux traitements de stimulation ovarienne, un passage en don d'ovocyte a été décidé avec le couple.

Enquête familiale

Suite à la découverte de cet isochromosome Xq, le caryotype de la mère de la patiente a été réalisé (Figure 23). Celui du père n'a pas été jugé nécessaire devant la notion de remaniement de structure du chromosome X dans la famille de la mère de la patiente. En effet, la mère était bien porteuse d'une inversion péricentrique d'un chromosome X (Figure 23).

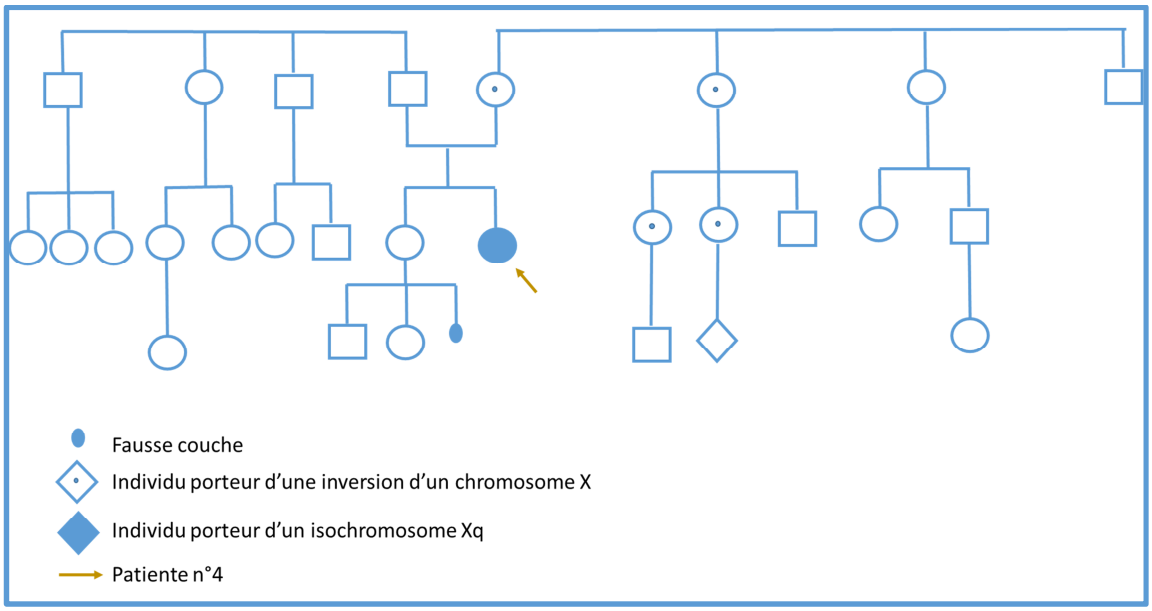

Figure 22 : Arbre Généalogique

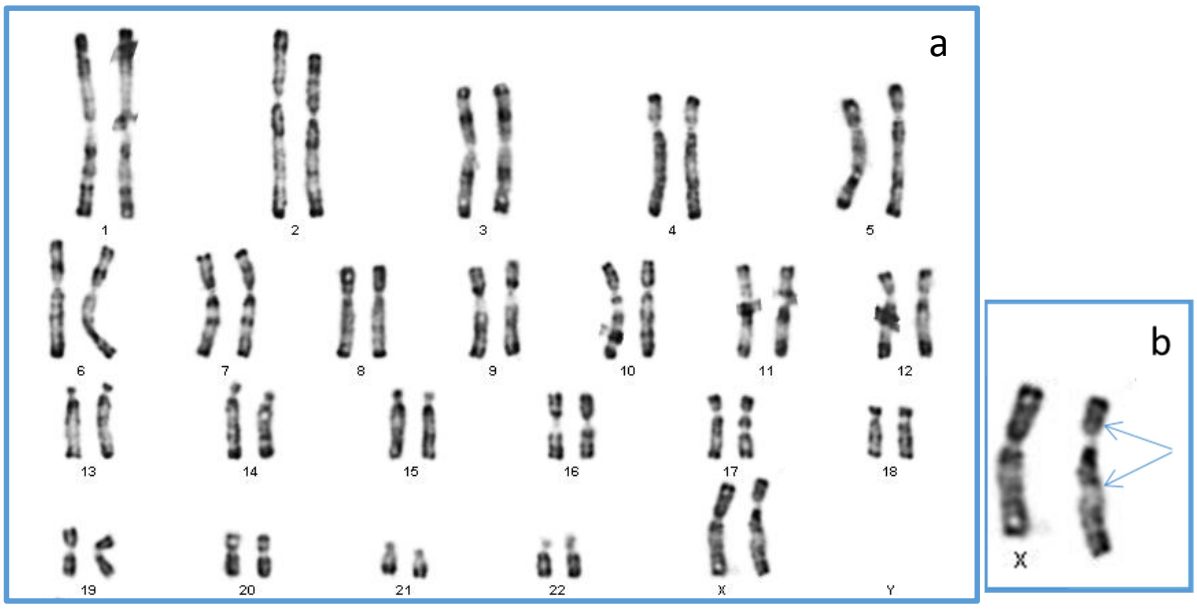

Figure 23 : Caryotype de la mère de la patiente n° 4, zoom sur les chromosomes X (a) et zoom sur les chromosomes X (b), le chromosome X inversé est à droite, les flèches pointent les cassures chromosomiques.

Les microremaniements chromosomiques

Il s'agit de délétion ou duplication dont la taille est inférieure à 5 Mb, niveau de résolution maximal du caryotype. Ces microdélétions ou microduplications sont nombreuses et pourraient concerner 1 naissance sur 1 000. La technique d'ACPA (Analyse Chromosomique sur Puce à ADN) permet de mettre en évidence ces variations du nombre de copies ou CNV (perte ou gain de matériel chromosomique) avec un niveau de résolution dépendant du type du puce utilisée, mais le plus souvent de l'ordre de 50-100 kb avec les puces utilisées en diagnostic. De nombreux CNV sont actuellement découverts et de nouveaux syndromes chromosomiques sont décrits. Cependant, nous sommes tous porteurs de CNV et la distinction entre un CNV pathogène et un CNV bénin peut être difficile. De plus, certains CNV sont maintenant connus pour être des facteurs de prédisposition, avec pénétrance et/ou expressivité variable. Certain de ces CNV ont été impliqués dans des IOP d'origine génétique.

a. Mécanismes de formation des microremaniements

Les délétions résultent d'une cassure chromosomique avec perte du segment distal (délétion terminale), ou de deux cassures sur un même bras chromosomique avec perte du segment intercalaire (délétion intercalaire).

Les délétions terminales supposent un mécanisme de restitution d'un télomère pour assurer la stabilisation du chromosome (Figure 24).

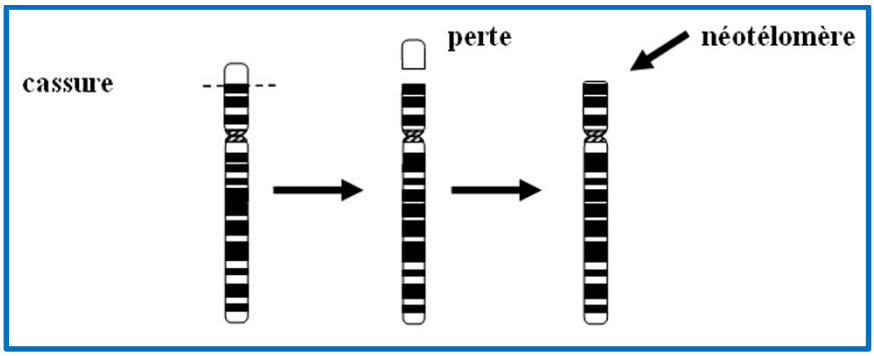

Figure 24 : délétion terminale d'après : Université Médicale Virtuelle Francophone cours de génétique : Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

Les délétions surviennent le plus souvent *de novo*. Dans le cas des délétions terminales, une minorité (10 à 15%) résulte de la mal-ségrégation d'une translocation

parentale équilibrée ; elles s'accompagnent généralement dans ce cas d'une duplication terminale d'un autre chromosome.

Les duplications intrachromosomiques sont des remaniements rares, elles peuvent se produire, soit en tandem, soit en miroir (Figure 25).

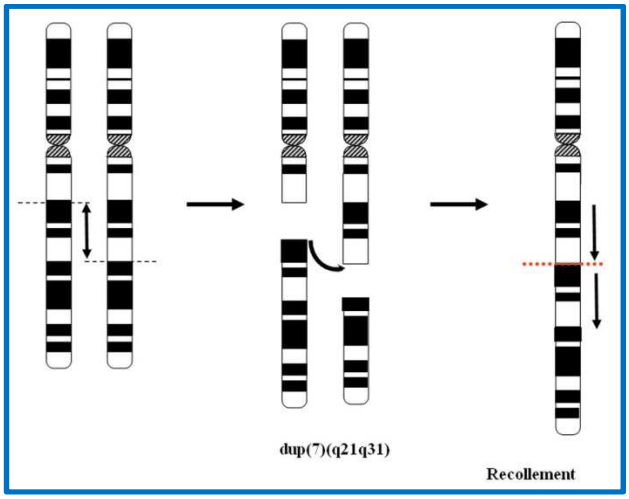

Figure 25 : Mécanisme de formation d'une duplication en tandem d'après : Université Médicale Virtuelle Francophone cours de génétique : Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

Les duplications en miroir terminales peuvent s'accompagner de la perte de l'extrémité distale du chromosome (duplication/déficience) (Figure 26).

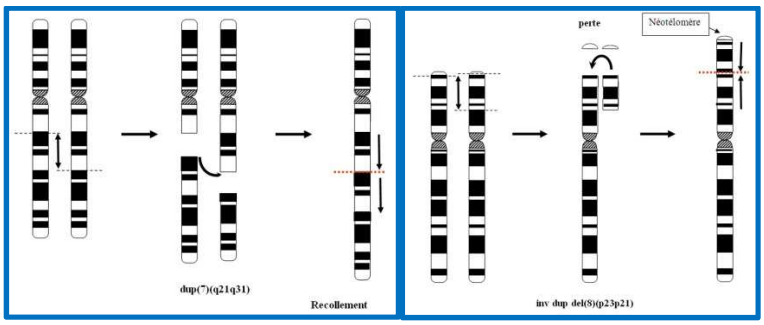

Figure 26 : Mécanisme de formation d'une duplication en miroir. Noter la perte de la région 8p terminale d'après : Université Médicale Virtuelle Francophone cours de génétique : Types, fréquences et mécanismes de formation des anomalies chromosomiques Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

Ces duplications terminales avec perte de la fraction télomérique sont généralement secondaires à des recombinaisons non homologues entre régions dupliquées du génome localisées sur un même bras chromosomique.

b. Conseil génétique

Devant les IOP dont les examens de génétique, notamment le caryotype, reviennent négatifs, il est donc discuté aujourd'hui l'intérêt de réaliser un examen chromosomique plus résolutif : l'ACPA. Cet examen permet de mettre en évidence des microremaniements de l'ordre de 50 à 400 kb minimum, et d'améliorer notre capacité diagnostique. Cet examen est actuellement réalisé dans la plupart des laboratoires de cytogénétique en France. La prescription de ce type d'examen peut se faire, comme pour le caryotype, au décours d'une consultation de gynécologie. Le rendu de résultat, comme pour tous les examens de génétique, doit se faire lors d'une consultation. En cas d'anomalie, et notamment la mise en évidence de CNV de signification incertaine une consultation en génétique peut être programmée. Il est donc nécessaire de prévenir les patients des différentes possibilités de résultats de cet examen avant sa réalisation.

Tout comme le caryotype, si un CNV pathogène à l'origine de l'IOP est retrouvé, la patiente devra en informer les membres de sa famille. Il faudra donc l'en informer au moment de la prescription de cet examen génétique.

c. Prise en charge en AMP

Il peut être discuté en réunion pluridisciplinaire l'intérêt de réaliser une préservation de la fertilité en fonction du moment du diagnostic, et de l'anomalie génétique en cause. Cependant si l'IOP est déjà en place ou si les traitements de stimulation ovarienne ne fonctionnent pas, un don d'ovocyte devra être discuté avec le couple.

d. Exemple de CNV pathogène dans l'IOP

Histoire Clinique

La patiente n°5 a été suivie dans le service de génétique clinique pour retard de croissance staturo-pondérale. Dans ce cadre, elle avait bénéficié d'un caryotype qui s'était révélé sans anomalie. Son suivi a été marqué par l'apparition d'une IOP très précoce, à 14 ans. Elle a été adressée dans le service d'endocrinologie, afin de réaliser le bilan étiologique de cette IOP. Dans le même temps, les examens de génétique avaient été poursuivis et une ACPA avait été réalisée. Celle-ci retrouvait une délétion de 1,9 Mb sur le bras long du chromosome 15 en 15q25.2, la formule était : arr[hg19]

15q25.2(83,240,239-85,090,038)x1. Cette délétion interrompait le gène *CPEB1* gène récemment impliqué comme étant à l'origine d'IOP [17].

Prise en charge en AMP

Un suivi en gynécologie a été proposé à la patiente afin d'évaluer la possibilité de réaliser une préservation de la fertilité.

Conseil génétique

Les microremaniements pouvant être secondaire à un remaniement de structure chez les parents, une enquête familiale avec caryotype et FISH chez les parents est nécessaire.

e. Exemple de la littérature de CNV pathogène dans l'IOP

Dans la littérature, nous retrouvons à partir des années 2010 des articles impliquant des CNV de tailles variables, entre 0,1 et 3,4 Mb à l'origine d'IOP. Certaines régions reviennent régulièrement dans ces études qui ont ainsi permis de mettre en évidence des gènes candidats responsables d'IOP dont *SYCE1* (10q26.3) et *CPEB1* (15q25.2). D'autres régions ont également été impliquées 8q24.13, 10p15-p14, 10q23.31, 10q26.3, 15q25.2, et 18q21.32 [18]. Des gènes candidats ont ainsi pu être mis en évidence comme les gènes *FMN2* (1q43) *SGOL2* (2q33.1) *TBP* (6q27), *SCARB1* (12q24.31), *BNC1* (15q25) *ARFGAP3* (22q13.2) [17].

C. Activité du service : Nombre de Caryotypes pour infertilité féminine

Nombre de caryotypes pour troubles de la fertilité féminine: nb d'anomalie

Entre 2010 et 2015, nous avons réalisé 162 caryotypes pour troubles de la fertilité féminine. Nous avons retrouvé un caryotype sans anomalie dans 87,6% des cas (Figure 27). Un caryotype avec anomalies a été retrouvé dans 12,4% Les anomalies retrouvées sont :

- dans un seul cas une translocation entre chromosomes autosomiques;
- 5 iso-chromosome X;
- 16 anomalies de nombres des gonosomes dont des monosomies et des trisomies X, homogène ou en mosaïque.

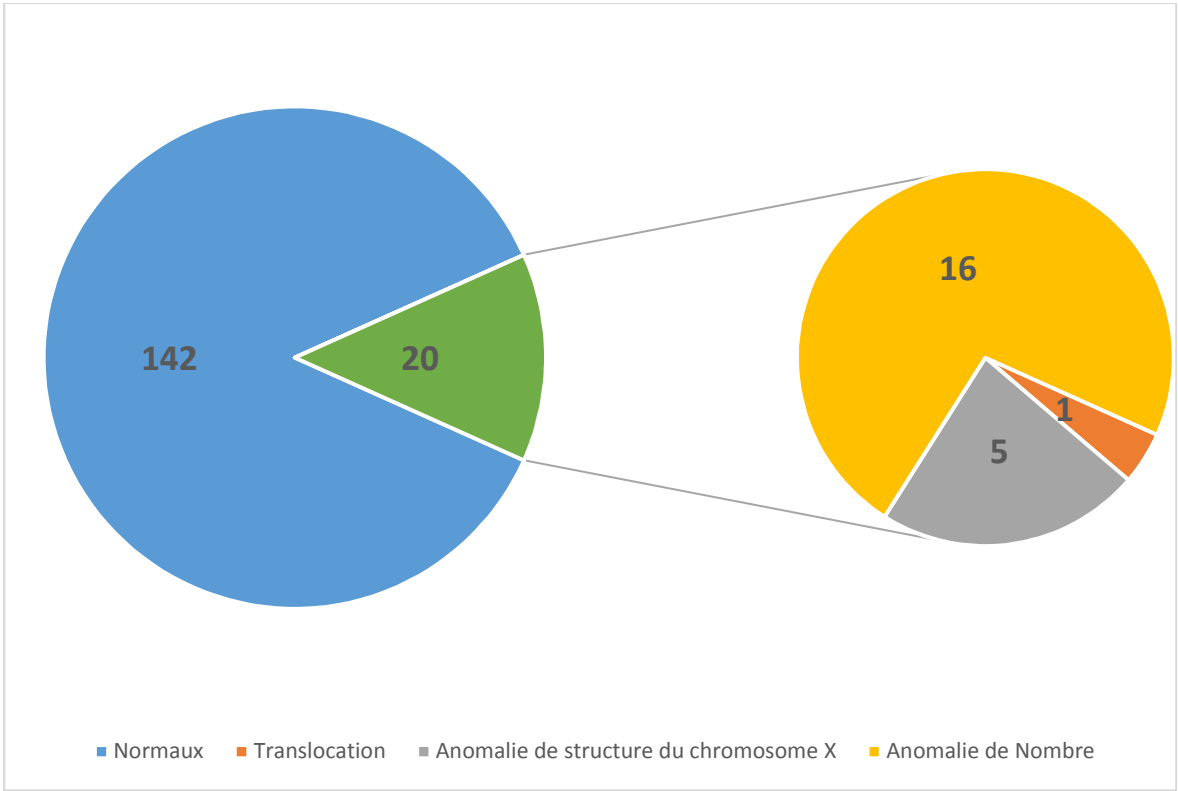

Figure 27 : Expérience amiénoise : nombre de caryotypes réalisés pour troubles de la fertilité féminine et résultats des caryotypes

En 2012, Jia *et al.* rapportaient une cohorte de 531 patientes chinoises présentant une IOP, des analyses cytogénétiques ont été réalisées [13–16]. Il retrouve 12.1% d'anomalies chromosomiques (32 anomalies de structure du chromosome X, 19 dysgonosomies et 9 translocations X-autosomes). En 2013, Kalantari *et al.* rapportaient également une cohorte de 179 patientes d'origine iranienne présentant une IOP. Ils retrouvaient également 89,95% de caryotypes sans anomalie, et des proportions similaires aux nôtres pour ce qui est des anomalies chromosomiques visibles aux caryotypes.

IOP causée par des anomalies géniques

Prémutation du gène FMR1 – une analyse de routine

A. Introduction

Une des causes génétiques les plus fréquemment rapportées à l'origine d'IOP concerne le gène *FMR1* (Fragile X premature ovarian failure ou FXPOI) (OMIM 309550).

Le syndrome X-fragile est caractérisé chez les garçons et certaines filles par un retard mental, une dysmorphie et troubles du comportement. Il est dû à la mutation complète du gène *FMR1*. Les prémutations du gène *FMR1* sont responsables de pathologies totalement différentes, notamment une IOP chez les femmes porteuses. Nous n'aborderons donc dans cette partie que les signes cliniques associés à la prémutation chez la femme.

La prémutation du gène *FMR1* est retrouvé dans 11 à 13% des cas familiaux d'IOP et environ 3 à 5% des cas d'IOP sporadiques [19,20]. La prévalence de la mutation dans la population générale est de l'ordre de 1/590. Environ 20% des femmes prémutées *FMR1* présentent une IOP [21].

B. Localisation et Fonction du gène

Le gène *FMR1* est localisé en Xq27.3. Le nom du syndrome de l'X-fragile fait référence à une anomalie cytogénétique visible au caryotype située sur le bras long du chromosome X. Lorsqu'une mutation complète est présente une cassure à l'extrémité du bras long du chromosome X peut être visible au caryotype standard (Figure 28).

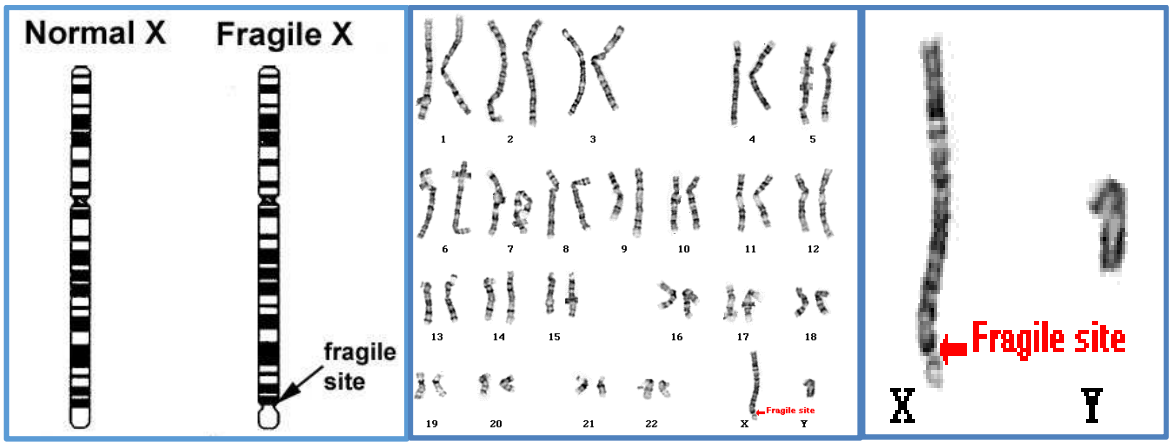

Figure 28: Schéma de l'anomalie cytogénétique du Syndrome d'X fragile, caryotype et zoom sur le chromosome X d'après m.blog.naver.com

Du point de vue de sa structure, le gène *FMR1* comporte dans sa partie 5' transcrite non traduite un motif répété (CGG)n dont la répétition varie et peut être réparties en quatre catégories de sujets (Figure 29):

- Des sujets **normaux** chez qui, **n** est compris entre **5** et **44** triplets CGG illustrant un simple polymorphisme sans conséquence ;

- Des sujets **intermédiaires** avec un **n** compris entre **45** et **54** triplets définissant une zone grise d'interprétation difficile ;

- Des sujets dits transmetteurs (femme ou homme) porteurs d'une « **prémutation** » avec un **n** compris entre **55** et **199** CGG.

- La forme mutée (CGG≥200) est trouvée chez les garçons atteints de syndrome de l'X-fragile et à de très rares exceptions chez des femmes atteintes. Cette forme mutée peut également être retrouvée chez des femmes non atteintes mais conductrices [22].

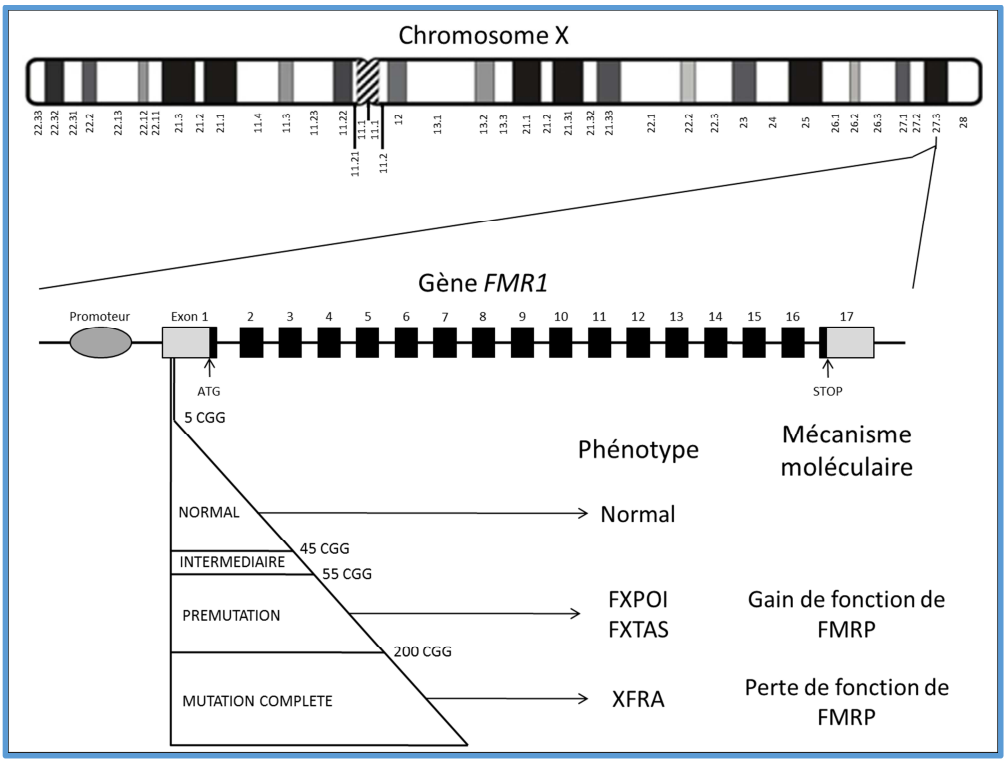

Figure 29 : Types de mutations du gène *FMR1*

Actuellement, le test diagnostique ne se fait plus sur caryotype, il consiste en une amplification par PCR afin d'estimer le nombre de triplets CGG. Dans certains cas particuliers, il peut être nécessaire de réaliser un Southern blot si l'on ne dispose pas des

Kits PCR de dernières générations très performants (ex : AmplideX^{TM}) qui permettent d'amplifier de grands fragments d'ADN très riches en CG (Figure 30 et 31).

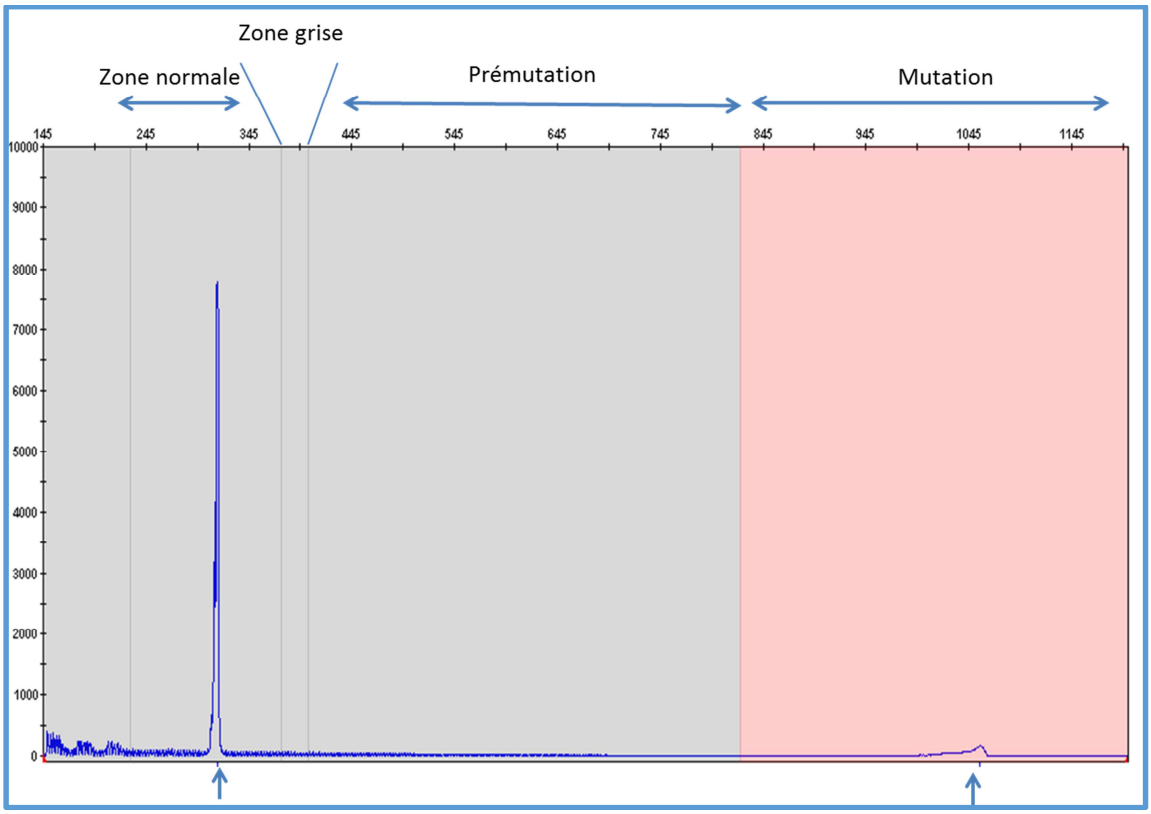

Figure 30 : Exemple de mutation complète chez une femme, les flèches pointent les deux allèles.

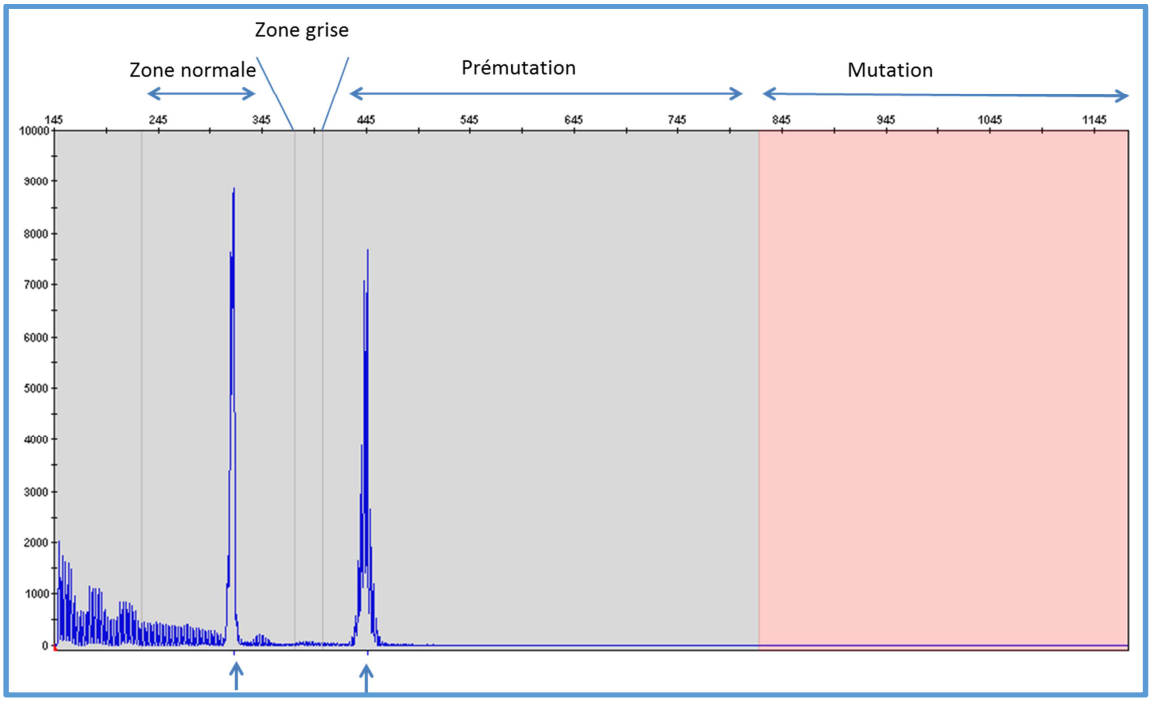

Figure 31 : Exemple de prémutation chez une femme, les flèches pointent les deux allèles.

Lorsque la mutation complète est présente, le gène n'est pas fonctionnel, la transcription ne se fait pas et aucune protéine ne peut être produite. Lorsque le gène est prémuté la protéine qui en résulte est anormale. Ce qui peut expliquer les différents signes cliniques des différents stades de mutations [23]. (Figure 29)

C. Transmission

La principale caractéristique de ce type de mutation est son instabilité au cours des générations. Il existe un risque d'augmentation du nombre de triplets lors de la transmission de la mère à ses enfants. Le passage de prémutation à mutation complète se fait donc chez les femmes lors de l'ovogénèse. Les hommes prémutés transmettent de façon stable leur prémutation à leurs filles. Dans de très rares cas uniquement, la prémutation peut passer à une mutation complète lors de la transmission par un homme.

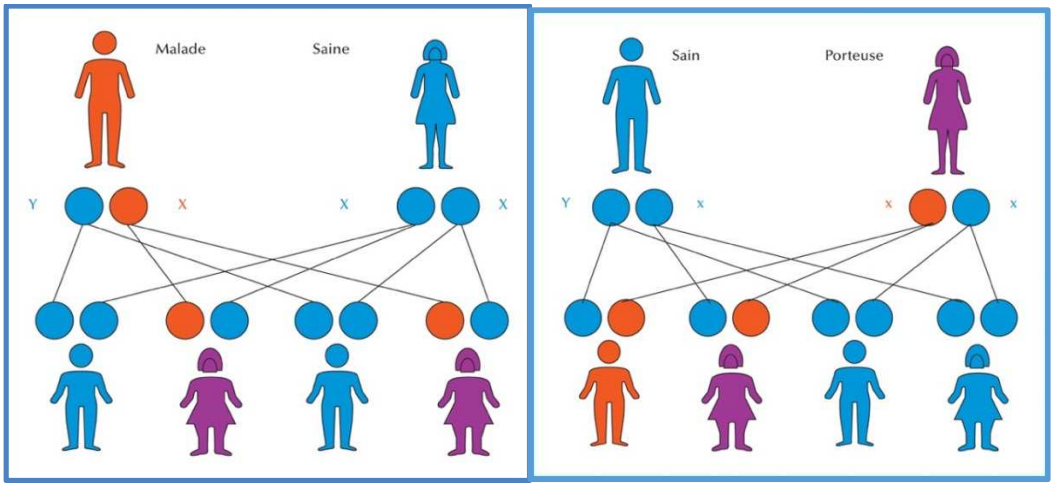

Figure 32 : Transmission liée à l'X, d'après I. Marey et D. Héron, Jle, 2015

Le risque pour une femme porteuse d'une mutation complète de transmettre à sa descendance est de 50% à chaque grossesse. Cependant le risque d'avoir un enfant atteint depend du sexe du fœtus. Le risque est de 50% pour un garçon, et bien moindre pour une fille. Du fait du phénomène d'inactivation de l'X, seules quelques rares femmes porteuses de mutation complète présentent un phénotype de syndrome d'X-fragile. (Figure 32)

La taille de la plus petite prémutation passant à une mutation complète à la génération suivante est de 56 répétitions [22].

Pour les femmes prémutées le risque est différent, la prémutation peut être transmise sans passer à une mutation complète, les enfants n'auront pas de syndrome

d'X-fragile mais pourront présenter des signes associés à la prémutation ; la mutation peut également s'amplifier et se transmettre sous forme mutée complète, dans ce cas les garçons auront un phénotype X-fragile.

Pour les hommes prémutés ou mutés, la transmission se fait systématiquement à toutes leurs filles et ne se fait jamais à leur fils.

D. Signes cliniques associés

Chez les femmes prémutées, l'âge de la ménopause est avancé (Figure 33). Une IOP peut être retrouvée dès 25 ans. La taille de la prémutation semble influencer l'âge de survenue de l'IOP.

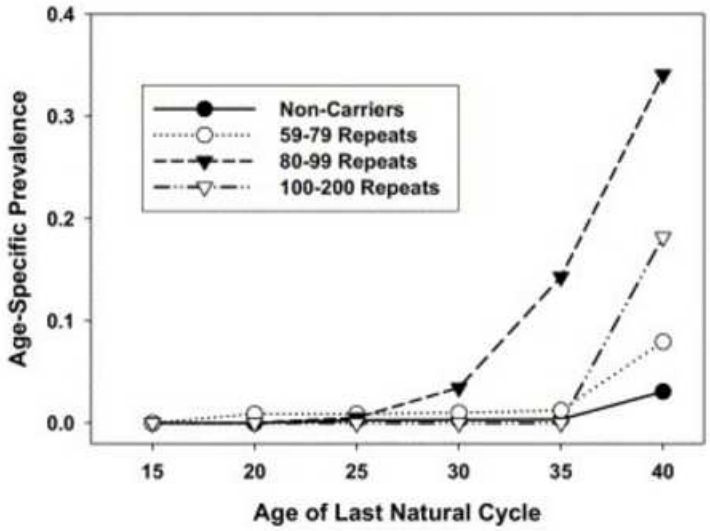

Figure 33 : Prévalence de l'IOP en fonction du nombre de répétition d'après http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MiamiCaptionURL&_method=retrieve&_eid=1-s2.0-S0015028206040258&_image=1-s2.0-S0015028206040258-gr2.jpg&_cid=271326&_explode=defaultEXP_LIST&_idxType=defaultREF_WORK_INDEX_TYPE&_alpha=defaultALPHA&_ba=&_rdoc=1&_fmt=FULL&_issn=00150282&_pii=S0015028206040258&md5=c3d97f974f4a05c3589cdf880609d6d6

Il existe quelques études rapportant des cas d'IOP associés à un nombre de triplets dans la zone intermédiaire (45 à 55 répétitions). Ces études sont peu nombreuses et ne font que suggérer pour le moment un lien entre IOP et taille de la répétition CGG du

gène *FMR1*, sans pour autant avoir une prémutation. Des études complémentaires sont encore nécessaires pour pouvoir conclure sur le sujet [24–26].

E. Conseil génétique

L'annonce du diagnostic d'une anomalie du gène *FMR1* est complexe puisqu'il ne s'agit pas d'une annonce mais d'une succession d'annonces à laquelle la patiente et sa famille doivent faire face.

Tout d'abord, le diagnostic de prémutation pour l'X-fragile permet d'identifier la cause de l'IOP, et de mettre en place une prise en charge adaptée en AMP.

Dans un second temps, ce diagnostic de statut de conductrice replace la patiente dans un contexte de diagnostic prénatal (DPN) avec un risque accru de maladie génétique pour sa descendance. Il faudra donc proposer la réalisation d'un prélèvement invasif en début de grossesse afin de définir le statut du fœtus concernant la mutation *FMR1*. Une prise en charge en diagnostic préimplantatoire (DPI), avec stimulation ovarienne, recueil de sperme du conjoint, et fécondation en laboratoire, peut également être proposée au couple. L'orientation vers le DPN ou le DPI dépendra du souhait du couple et des possibilités de stimulation ovarienne.

Enfin, le statut de porteuse d'une prémutation place la patiente dans la position d'informateur au niveau de sa famille. En effet, la loi de 2013 (article R.1131-20-2 du décret n°2013-527 du 20 Juin 2013) oblige la patiente à transmettre l'information aux apparentés pouvant être concernés par cette anomalie génétique.

F. A propos d'un cas

a. Histoire clinique :

La patiente n°6 a été adressée en consultation de gynécologie dans le service pour infertilité primaire. La patiente avait des cycles irréguliers allant de 21 à 57 jours. Dans ses antécédents, on note également une maladie de Basedow avec thyroïdectomie totale, un tabagisme sevré depuis 5 ans au moment du début de la prise en charge et une endométriose pelvienne opérée. La patiente avait subi une chirurgie combinée associant un geste gynécologique de résection des nodules d'endométriose à un geste digestif consistant en une résection de la charnière recto-sigmoïdienne avec anastomose colorectale termino-terminale.

Le bilan d'infertilité prescrit par les gynécologues du service comprenait une hystérosalpingographie qui retrouvait un phimosis du côté gauche, ainsi qu'un bilan hormonal comprenant un dosage de la FSH 4,1 UI/l (norme 3 à 9 UI/l), de la LH à 4,4 UI/l (norme 2 à 10 UI/l), de l'œstradiol 98 UI/l (norme 20 à 94UI/l), et de l'AMH 0,7 ng/ml (norme 2 à 6,8 ng/ml). Ce bilan a ainsi pu mettre en évidence une IOP.

Des investigations complémentaires ont alors été réalisées à la recherche d'une étiologie à cette IOP, comprenant un caryotype et une recherche de prémutation X fragile. Le caryotype était sans particularité. L'analyse du gène *FMR1* retrouvait une prémutation sur un allèle avec 92 répétitions, l'autre allèle comprenait 31 répétitions.

b. Antécédents familiaux :

On note la notion de ménopause précoce chez grand-mère paternelle et la sœur de cette grand-mère, ainsi que chez une tante paternelle (Figure 34).

c. Enquête familiale

L'enquête familiale a pu mettre en évidence que le père était porteur de la prémutation, ainsi qu'une tante paternelle, en revanche un oncle paternel n'est pas porteur (Figure 34). Pour le reste de la famille, le bilan est en cours.

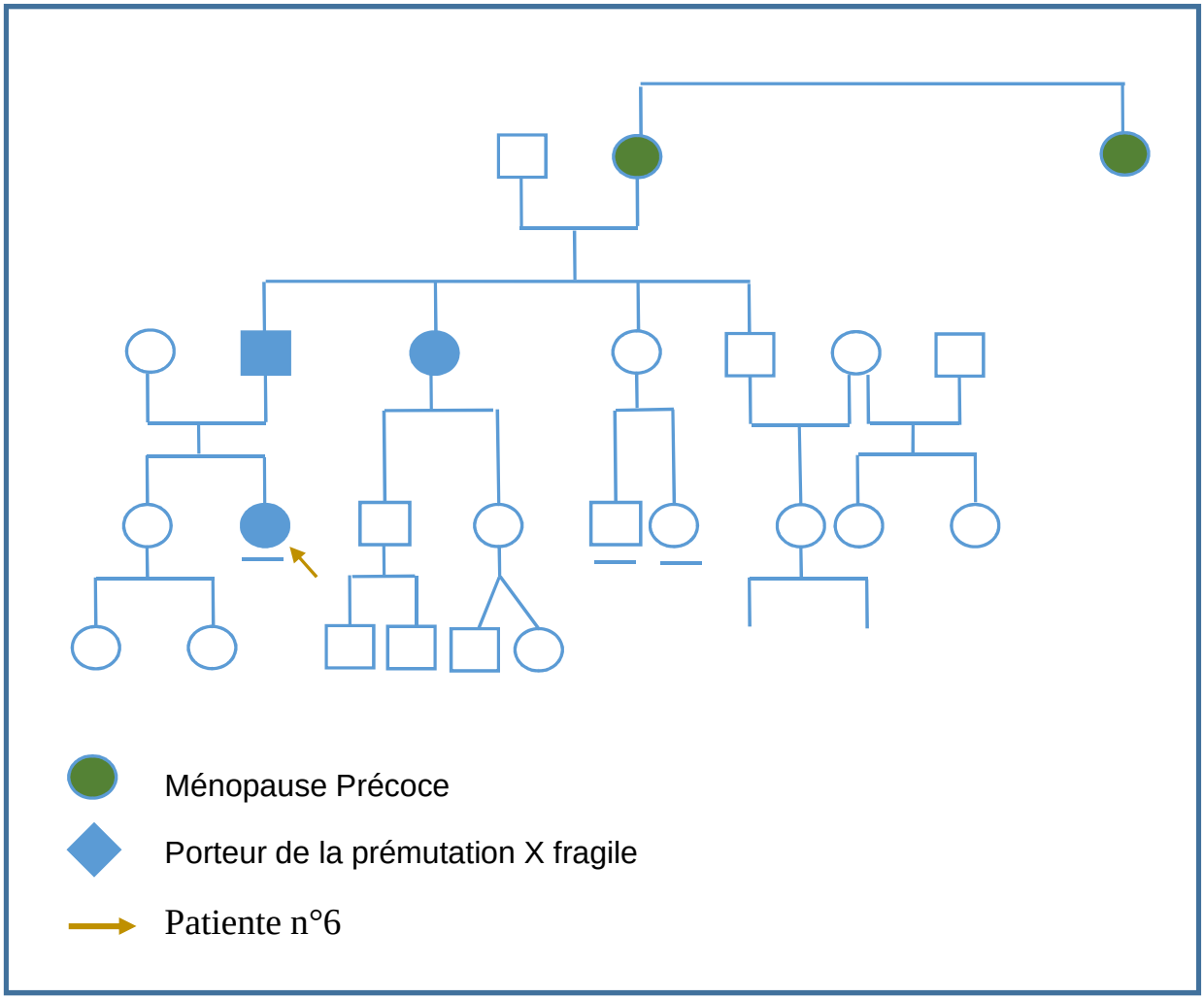

Figure 34 : Arbre généalogique de la patiente n°6

d. *Prise en Charge en PMA*

Une tentative test de FIV avec un protocole mauvaise répondeuse a été entamée. Elle a dû être convertie en IAC. La patiente est actuellement toujours prise en charge dans le service de médecine et biologie de la reproduction. En cas de grossesse, un DPN sera proposé au couple.

IOP non syndromique

Des mutations responsables d'IOP ont été décrites dans des gènes impliqués dans la morphogénèse de l'ovaire : la méiose et la folliculogénèse. Globalement, il n'y a pas d'orientation clinique à l'analyse séquentielle de ces gènes. L'ensemble des gènes sont donc séquencés en parallèle par une méthode de séquençage massif en parallèle ou NGS (Next Generation Sequencing). Une seule analyse ou panel de gènes permet d'étudier un grand nombre de gènes en un seul examen.

Les différents gènes peuvent être regroupés en famille :

1. Facteurs de croissance :
    - *BMP15 :* récemment plusieurs cas de variants de *BMP15* ont été identifiés dans des cas d'IOP avec aménorrhée secondaire. La fréquence des variants va de moins de 0,5 % à 4,2 % selon les deux populations étudiées [27,28].
    - *GDF9* ou *Growth differenciation factor 9* Plusieurs variants de *GDF9* viennent d'être décrits dans l'espèce humaine, dans des cas d'aménorrhée primaire ou secondaire. Il est encore difficile d'affirmer si ces variants sont des polymorphismes ou des mutations car l'étude fonctionnelle est difficile à réaliser.
2. Hormones, récepteurs et co-récepteurs :
    - *FSHR ou FSH Receptor* Aittomaki *et al*. ont découvert en 1995, une mutation faux-sens du récepteur de la *FSH* (FSHR) dans six familles finlandaises. Plusieurs cas de mutations « perte de fonction » du récepteur de la *FSH* ont, depuis été décrites. Un défaut complet de fonction du récepteur a été identifié dans un cas de retard pubertaire avec aménorrhée primaire et des ovaires hypoplasiques.
    - *LHCGR, INHA, INHBA, INHBB, ESR1*
3. Facteurs de transcription : *FOXL2, FOXOA3, NOBOX, NR5A1, LHX8*
4. Protéines du cycle cellulaire et réparation de l'ADN : *HFM1, MSH5, STAG3, DMC1, FIGLA, GPR3*

IOP Syndromique

Dans certains syndromes, l'IOP est présente mais n'est pas au premier plan ou apparait secondairement lors du suivi. Le diagnostic repose principalement sur les autres signes cliniques comme la dysmorphie, la déficience intellectuelle ou les malformations. Ces syndromes étant assez lourds ces patients sont vus dès l'enfance et le diagnostic est généralement fait par des généticiens ou des pédiatres, nous ne ferons donc que les citer.

- Blépharophimosis-ptosis-épicanthus syndrome BPES-*FOXL2* (OMIM 605597)

Il existe deux types de syndrome de *blépharophimosis-ptosis-epicanthus inversus* (BPES) : le BPES I qui associe des anomalies des paupières (Figure 35) à une insuffisance ovarienne, et le type II qui se caractérise par une anomalie isolée des paupières. La transmission est autosomique dominante. Cette pathologie a été liée à la région 3q22-q23 du chromosome 3. La première mutation du facteur de transcription *FOXL2* a été mise en évidence en 2001. Depuis, de nombreux cas de mutation de *FOXL2* ont été mis en évidence. Ce facteur est impliqué dans les premiers stades de la folliculogénèse [23,29].

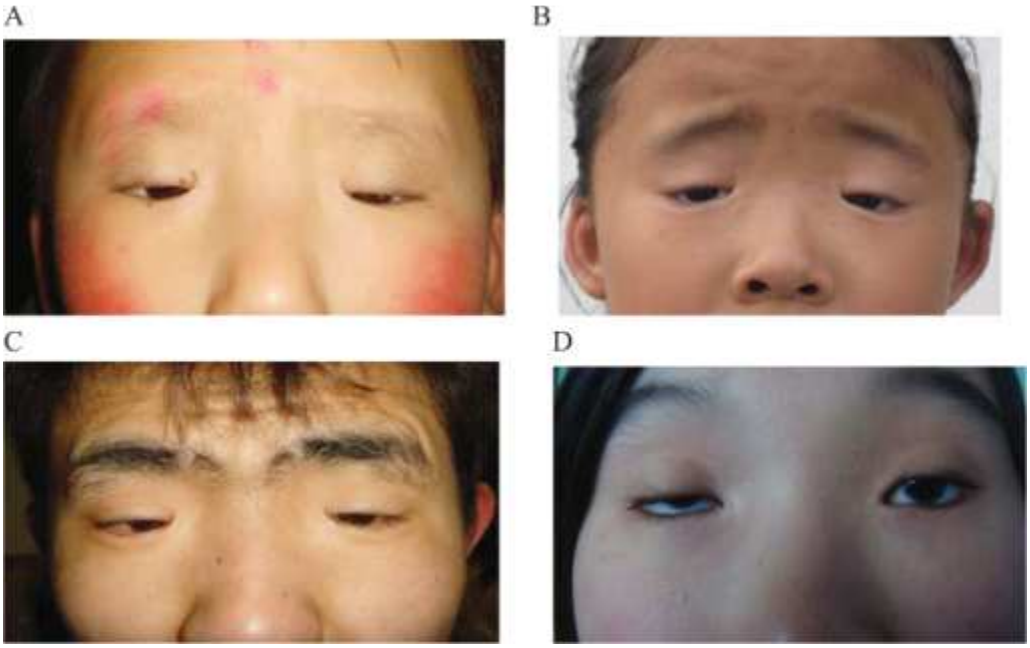

Figure 35 : photographies de patients présentant un BPES (Zhang)

- *GALT1*

La galactosémie est classiquement la conséquence d'un déficit enzymatique de la galactose-1- phosphate uridyltransférase (GALT). Le gène de cette enzyme *GALT1* est situé sur le chromosome 9p13. Cette maladie autosomique récessive rare, est responsable dans sa forme complète d'un retard mental, d'une cataracte précoce, d'hypoglycémies, d'insuffisances rénale et hépatocellulaire. L'IOP est classique chez les patientes atteintes (60 à 70 % des cas) alors que les hommes atteints ont une fonction gonadique normale. Les lésions s'expliqueraient principalement par la toxicité due à l'accumulation de galactose ou de ses métabolites. Le diagnostic est établi le plus souvent dans l'enfance par les pédiatres. Il repose sur une élévation du taux plasmatique de galactose, du taux de galactose 1-phosphate érythrocytaire, du taux de galactitol et de galactonate.

- Bloc en 21-hydroxylase ;
- Syndrome de Perrault : surdité congénitale, dysgénésie gonadique et petite taille;
- Nanisme MULIBREY ;
- Syndrome CHARGE ;
- Syndrome de Kallmann ;
- Syndrome AIRE.[23]

Synthèse et guide pour la pratique clinique

Les différentes étiologies identifiées sont : 1) iatrogènes secondaires à la chimiothérapie et/ou la radiothérapie 2) auto-immunes 3) virales 4) génétiques 5) « idiopathiques ».

Il est donc important avant toute demande d'examen de génétique d'avoir éliminé les causes non génétiques.

- Anamnèse
  - Antécédents familiaux : Histoire familiale, Notion de Consanguinité, IOP forme familiale, Retard mental dans la famille;
  - Antécédents personnels : BMI, Puberté normale, Age des premières règles, Date des dernières règles (spontanée ou sous traitement préciser lequel), Aménorrhée (préciser les dates), Consommation de tabac (préciser la quantité), BPES, Surdité, Vitiligo, Thyroïdite, Lupus, Diabète type 1, SEP ;
  - IOP et grossesse :

Grossesse Avant IOP : ❒ Oui G__P__ ❒ Non

Grossesse Post IOP : ❒ Oui G__P__

Préciser s'il y a eu des grossesses spontanées avec ou sans traitement, don d'ovocytes ?

- Examen clinique :
- Bilan complémentaire :
  - Biologique : FSH, LH, E2, AMH, et Testostérone totale ;
  - Echographie : préciser la surface ovarienne pour chaque ovaire et la présence follicules.
- Chronologie des examens génétiques responsables d'IOP :

1. Caryotype à la recherche de : d'anomalie de nombre ou de structure ;
2. Recherche de prémutation *FMR1* ;
3. Recherche de CNV à la CGH et dans le même temps la recherche de mutations dans le panel de gènes candidats en séquençage NGS.

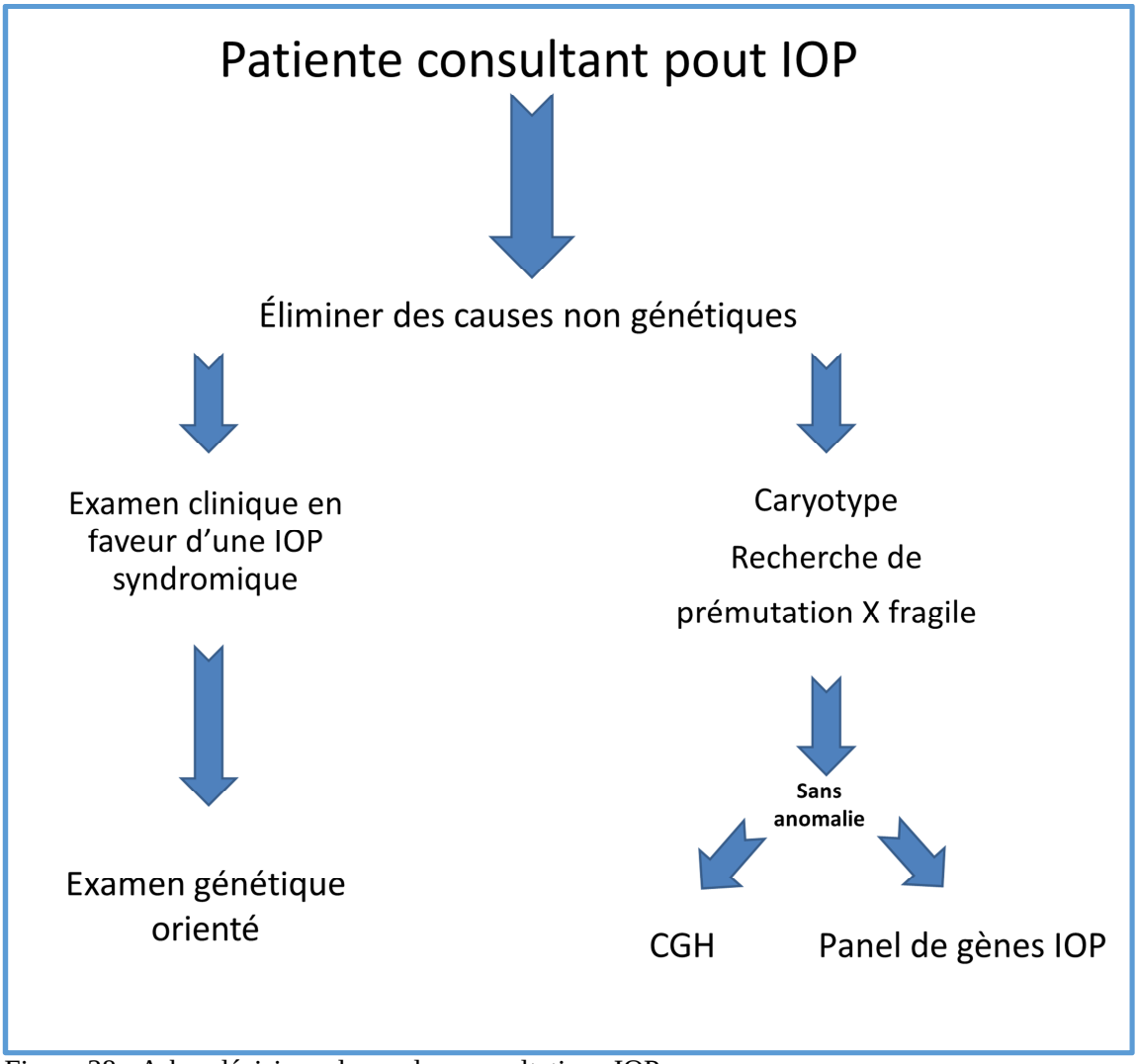

Figure 38 : Arbre décisionnel pour les consultations IOP

Conclusion

Cette étude avait pour objectif de faire une revue de la littérature sur les causes génétiques de l'IOP.

Les causes étant multiples et variées, il était nécessaire de proposer une chronologie des examens génétiques responsables d'IOP. Les différentes techniques de génétique moléculaire ou chromosomique permettent d'identifier de nouvelles causes et de nouveaux gènes candidats impliqués dans l'IOP. Nous pouvons donc proposer à nos patientes un examen déjà réalisé dans notre service, à savoir l'ACPA. Il n'existe cependant pas de recommandation nationale ou internationale concernant les indications de l'ACPA pour l'IOP. Nous proposons donc de commencer par réaliser cet examen dans les cas fortement suspect d'origine génétique :

- Une histoire familiale d'IOP ;
- Une IOP avant 30 ans ;
- Une IOP syndromique.

Pour le conseil génétique, les causes chromosomiques ne sont pas uniquement à l'origine d'infertilité féminine mais peuvent causer des infertilités masculines. La transmission peut donc se faire de mère à fille mais également de père à fille. Au moment de l'enquête familiale il est très important de tenir compte de l'ensemble des antécédents familiaux et de ne pas se contenter de l'histoire familiale du côté maternel. Une cause génétique de l'IOP peut être transmise par le père.

Lexique des abréviations

ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
AMH	Hormone Anti-Müllérienne
AMP	Assistance Médicale à la Procréation
BVM	Bouffées Vaso-Motrices
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CNGOF	Collège National des Gynécologues et obstétriciens Français
CNV	Variations du Nombre de Copies
DPI	Diagnostic Pré-Implantatoire
DPN	Diagnostic Pré-Natal
ECG	Electrocardiogramme
FCS	Fausses-Couches Spontanées
FISH	Hybridation In Situ en Fluorescence
FIV	Fécondation In Vitro
FSH	Hormone Folliculo-Stimulante
FXPOI	Fragile X premature ovarian failure
HAS	Haute Autorité de Santé
IAC	Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint
ICSI	Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde
ISCN	International System for human Cytogenetic Nomenclature
IOP	Insuffisance Ovarienne Prématurée
IRM	Imagerie par Résonnance Magnétique
LH	Hormone lutéinisante
MIS	Substance Inhibitrice de la Méiose
NGS	Next Generation Sequencing ou séquençage massif en parallèle
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man

Bibliographie

[1] **McKinlay SM**, **Brambilla DJ**, **Posner JG**. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992;14:103–15.

[2] **Drews U**. Atlas de poche d'embryologie.Paris, Flammarion Médecine sciences 1994. p. 24–7.

[3] **Goswami D**, **Conway GS**. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005;11:391–410.

[4] **Luborsky JL**, **Meyer P**, **Sowers MF**, **Gold EB**, **Santoro N**. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod Oxf Engl* 2003;18:199–206.

[5] **Cabrol S**. Le syndrome de Turner. *Ann Endocrinol* 2007;68:2–9.

[6] **Gravholt CH**, **Juul S**, **Naeraa RW**, **Hansen J**. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51:147–58.

[7] **Bondy CA**, **Turner Syndrome Study Group**. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10–25.

[8] **CNGOF**. Syndrome de Turner et grossesse Recommandations pour la pratique clinique. 2009;

[9] **Tartaglia NR**, **Howell S**, **Sutherland A**, **Wilson R**, **Wilson L**. A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:8.

[10] **Goswami R**, **Goswami D**, **Kabra M**, **Gupta N**, **Dubey S**, **Dadhwal V**. Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertil Steril* 2003;80:1052–4.

[11] **Cordts EB**, **Christofolini DM**, **Santos AA Dos**, **Bianco B**, **Barbosa CP**. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:635–43.

[12] **Fryns JP**, **Kleczkowska A**, **Petit P**, **van den Berghe H**. X-chromosome polysomy in the female: personal experience and review of the literature. *Clin Genet* 1983;23:341–9.

[13] **Jiao X, Qin C, Li J, Qin Y, Gao X, Zhang B, et al.** Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod Oxf Engl* 2012;27:2201–7.

[14] **Kalantari H, Madani T, Moradi SZ, Mansouri Z, Almadani N, Gourabi H, et al.** Cytogenetic analysis of 179 Iranian women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:588–91.

[15] **Vichinsartvichai P**, **Manolertthewan C**, **Promrungrueng P**. Premature ovarian failure with 46,XX,t(1;4)(p34.1;q34): first case report and literature review. *Climacteric* 2015;18:656–8.

[16] **Bricaire L**, **Laroche E**, **Bourcigaux N**, **Donadille B**, **Christin-Maitre S**. Insufisances ovariennes prématurées. *Presse Médicale Paris Fr 1983* 2013;42:1500–7.

[17] **Tšuiko O, Nõukas M, Žilina O, Hensen K, Tapanainen JS, Mägi R, et al.** Copy number variation analysis detects novel candidate genes involved in follicular growth and oocyte maturation in a cohort of premature ovarian failure cases. *Hum Reprod Oxf Engl* 2016;31:1913–25.

[18] **McGuire MM**, **Bowden W**, **Engel NJ**, **Ahn HW**, **Kovanci E**, **Rajkovic A**. Genomic analysis using high-resolution single-nucleotide polymorphism arrays reveals novel microdeletions associated with premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2011;95:1595–600.

[19] **Marozzi A, Vegetti W, Manfredini E, Tibiletti MG, Testa G, Crosignani PG, et al.** Association between idiopathic premature ovarian failure and fragile X premutation. *Hum Reprod Oxf Engl* 2000;15:197–202.

[20] **Bussani C, Papi L, Sestini R, Baldinotti F, Bucciantini S, Bruni V, et al.** Premature ovarian failure and fragile X premutation: a study on 45 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112:189–91.

[21] **Sherman SL**. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000;97:189–94.

[22] **Biancalana V**, **Glaeser D**, **McQuaid S**, **Steinbach P**. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders. *Eur J Hum Genet EJHG* 2015;23:417–25.

[23] **Christin-Maitre S**, **Pasquier M**, **Donadille B**, **Bouchard P**. [Premature ovarian failure]. *Ann Endocrinol* 2006;67:557–66.

[24] **Nolin SL, Sah S, Glicksman A, Sherman SL, Allen E, Berry-Kravis E, et al.** Fragile X AGG analysis provides new risk predictions for 45-69 repeat alleles. *Am J Med Genet A* 2013;161A:771–8.

[25] **Pastore LM**, **Young SL**, **Baker VL**, **Karns LB**, **Williams CD**, **Silverman LM**. Elevated prevalence of 35-44 FMR1 trinucleotide repeats in women with diminished ovarian reserve. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif* 2012;19:1226–31.

[26] **Bretherick KL**, **Fluker MR**, **Robinson WP**. FMR1 repeat sizes in the gray zone and high end of the normal range are associated with premature ovarian failure. *Hum Genet* 2005;117:376–82.

[27] **Laissue P, Christin-Maitre S, Touraine P, Kuttenn F, Ritvos O, Aittomaki K, et al.** Mutations and sequence variants in GDF9 and BMP15 in patients with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 2006;154:739–44.

[28] **Di Pasquale E, Rossetti R, Marozzi A, Bodega B, Borgato S, Cavallo L, et al.** Identification of new variants of human BMP15 gene in a large cohort of women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1976–9.

[29] **Zhang L, Wang L, Han R, Guan L, Fan B, Liu M, et al.** Identification of the forkhead transcriptional factor 2 (FOXL2) gene mutations in four Chinese families with blepharophimosis syndrome. *Mol Vis* 2013;19:2298–305.

Les causes génétiques de l'Insuffisance Ovarienne Prématurée : Revue de la littérature et Outil pour la pratique clinique

Résumé : La ménopause est un phénomène physiologique secondaire à un épuisement du capital folliculaire. Les facteurs faisant varier l'âge de la ménopause sont nombreux. Il est acquis que des facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués dans la détermination de l'âge de la ménopause d'une femme.

L'objectif de ce travail était d'étudier les causes d'IOP d'origine génétique, à partir de la cohorte des patientes suivies au CHU d'Amiens et des données les plus récentes de la littérature. Dans notre cohorte, nous avons ainsi mis en évidence 12,4% d'anomalies, ce qui est cohérent avec les données de la littérature. Nous avons décrit les mécanismes chromosomiques à l'origine de l'IOP puis, en reprenant l'histoire clinique de patientes présentant une de ces anomalies, nous avons illustré les conséquences sur le plan de la prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation (AMP) et en génétique.

Par la suite, nous avons décrit l'évolution récente des techniques d'analyse tant en génétique moléculaire qu'en génétique chromosomique ayant permis et permettant encore de mettre en évidence l'implication de nouveaux gènes dans l'étiologie de l'IOP. En effet, l'analyse par ACPA a permis de mettre en évidence de nouveaux gènes impliqués dans l'IOP, comme *CPEB1*. L'implication de ces nouveaux gènes a permis de mettre au point des analyses de panels de gènes d'IOP par séquençage massif en parallèle.

Enfin nous avons proposé un plan d'aide à la prescription des différents examens de génétique en consultation d'IOP.

Mots clés : IOP, insuffisance ovarienne prématurée, génétique, Assistance Médicale à la Procréation AMP

Genetic causes of Premature Ovarian Insufficiency: Review and tool for clinical practice

Abstract: Menopause is a physiological phenomenon secondary to depletion of follicular capital. Factors changing the age of menopause are various. It is assumed that genetic and environmental factors are involved in determining the woman's age of menopause.

The objective of this report was to study the causes of genetic POF, among the cohort of patients followed at the University Hospital of Amiens and the most recent literature data. In our cohort, we thus demonstrated 12.4% of anomalies, which is consistent with literature data. We described the chromosomal mechanisms behind the POF, and then resuming the clinical history of patients with these abnormalities, we illustrated the consequences in terms of support in Assisted reproductive care and genetics.

Then, we described the latest developments in new technologies in molecular genetics and chromosomal genetics which allowed and still allow to highlight the involvement of new genes in the etiology of the POF. Indeed, analysis by array CGH helped to highlight new genes involved in the POF, such as *CPEB1*. The implication of these new genes allowed to develop new analysis of panels of POF genes by next-generation sequencing.

Finally, we offered a plan to help prescribing different genetic testing in IOP consultation.

Keywords: POF premature ovarian insufficiency, genetic causes, Assisted reproductive care