

Insuffisance ovarienne prématurée: analyse génétique par next-generation-sequencing (NGS) chez 288 patientes

S.Eskenazi^a, A.Bachelot^b, G.Plu-Bureau^c, J.Hugon-Rodin^c, S.Catteau-Jonard^d, D.Molina-Gomes^e, A.Gompel^c, D.Dewailly^d, S.Christin-Maitre^a, P.Touraine^b, C.Dodé^f

Hôpital Saint-Antoine, Paris, France^a; Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France^b; Hôpital Port-Royal, Paris, France^c; Hôpital Jeanne de Flandre, Lille, France^d; Centre hospitalier inter-communal Poissy Saint-Germain-en-Laye, Poissy, France^e; Hôpital Cochin, Paris, France^f.

Introduction

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) correspond à un arrêt du fonctionnement ovarien avant l'âge de 40 ans. Elle se traduit par une aménorrhée associée à une élévation des gonadotrophines (FSH>25UI/l) et un taux bas d'estradiol. L'IOP touche 1 femme de moins de 30 ans sur 1000 et 1 femme de moins de 40 ans sur 100.

Sur le plan étiologique, il existe des causes auto-immunes, iatrogènes (chimiothérapie gonadotoxique, chirurgie ovarienne) et génétiques. Parmi celles-ci, le syndrome de Turner (4-5% des IOP), les pré-mutations *FMR1* (3-15%), les défauts monogéniques (syndromiques ou non). Au total, 25 à 30% des IOP sont d'origine génétique. 70% des cas restent sans étiologie. Une partie de ces IOP « idiopathiques » sont possiblement dues à des anomalies génétiques non connues à ce jour.

Le développement des techniques de séquençage et notamment le next-generation sequencing (NGS) a permis d'identifier des variations génomiques au sein de cohortes de patientes IOP. L'objectif primaire de notre étude était d'analyser un panel de gènes candidats à l'IOP grâce au NGS au sein d'une large cohorte de patientes IOP. L'objectif secondaire était d'étudier les différences de phénotype entre les patientes mutées et non mutées.

Matériels et méthodes

Population: 288 patientes issues de 5 centres de médecine de la reproduction (en île de France: Pitié-Salpêtrière, Saint-Antoine, Port Royal, Poissy/Saint-Germain-en-Laye; à Lille: Jeanne de Flandres).

Critères d'inclusion: aménorrhée ou spanioménorrhée associée à une FSH>25UI/l à 2 reprises, avant l'âge de 40 ans

Critères d'exclusion: patiente présentant un syndrome de Turner et IOP d'origine iatrogène

Analyse clinique: recueil des données concernant l'origine ethnique, la présence d'IOP familiale, l'histoire menstruelle, et la survenue de grossesse

Analyses génétiques: réalisation systématique d'un caryotype, d'une analyse du gène *FMR1* ainsi que d'un séquençage exonique par NGS (Iife technologies) de 18 gènes candidats (*GDF9*, *BMP15*, *NOBOX*, *FOXL2*, *NR5A1*, *FSHB*, *FSHR*, *MSH5*, *XPNEP2*, *DMC1*, *STAG3*, *BHLB9*, *EIF2S2*, *GPR3*, *FIGLA*, *HFM1*, *PGRMC1*, *LHX8*).

Les anomalies retrouvées lors de l'analyse NGS ont été classées en « mutation » ou « variant rare ». Les mutations correspondent à des anomalies dont la pathogénicité a été prouvée par des tests fonctionnels ou suspectée par au moins 2 logiciels de prédiction sur 3 (Polyphen-2-score, Sift-score, Mutation taster).

Résultats

-Caryotype: 5 anomalies (2%). 2 délétions du chromosome X (Xq27 et Xq23), 2 translocations du chromosome X (t(X;4)(q27;q13) et t(X;21)(q22;21)) et 1 translocation autosomique (t(10;15))
-Analyse *FMR1*: 10 pré-mutations (3,5%)
- **Analyse NGS: 119 patientes (41%) présentaient au moins une anomalie sur 1 à 5 gènes.** Parmi elles, 63 patientes (22%) présentaient au moins 1 mutation et 5 patientes 2 mutations. Au moins un variant rare était présent chez 76 patientes (26%). *NOBOX* était le gène le plus fréquemment muté avec 26 patientes mutées. Il n'y avait pas de différence significative de phénotype (origine ethnique, présence d'IOP familiale, histoire menstruelle et survenue de grossesses) entre les patientes mutées et non mutées (toutes mutations confondues) (Tableau 1). Il n'y avait pas non plus de différence de phénotype entre les patientes mutées ou non pour *NOBOX* (Tableau 2).

Tableau 1: Caractéristiques cliniques des patientes présentant ou non une mutation

	MUTATION N (%)	PAS DE MUTATION N (%)	p
Total	63	225	
Origine ethnique			
Caucasienne	29 (49)	111 (54)	NS (MH 0.67)
Afrique du nord	4 (7)	50 (24)	
Afrique Sub-Saharienne	23 (39)	34 (16.5)	
Asie	3 (5)	11 (5.5)	
IOP familiale	8/62 (13)	39/221 (18)	NS (0.37)
Amenorrhée primaire	10/61 (16)	26/221 (12)	NS (0.34)
Age au trouble du cycle secondaire			NS (MH 0.66)
<20 ans	5 (11)	25 (14.5)	
20-29 ans	16 (34)	36 (21)	
30-39 ans	26 (55)	111 (64.5)	
Grossesses avant IOP	23/61 (38)	82/217 (38)	NS (0.99)
Grossesses après IOP	1/53 (2)	5/171 (3)	NS (MH 0.68)

NS non significatif
MH: Mantel-Haenszel

Tableau 2: Caractéristiques cliniques des patientes présentant ou non une mutation *NOBOX*

	MUTATION N (%)	PAS DE MUTATION N (%)	p
Total	26	225	
Origine ethnique			
Caucasienne	9 (36)	111 (54)	NS(MH 0.44)
Afrique du nord	1 (4)	50 (24)	
Afrique Sub-Saharienne	15 (60)	34 (16.5)	
Asie	0	11 (5.5)	
IOP familiale	2/26 (8)	39/221 (18)	NS (MH 0.20)
Amenorrhée primaire	5/26 (19)	26/221 (12)	NS 0.28
Age au trouble du cycle secondaire			NS 0.65
<20 ans	1 (5)	25 (15)	
20-29 ans	6 (32)	36 (21)	
30-39 ans	12 (63)	111 (64)	
Grossesses avant IOP	10/26 (38)	82/217 (38)	NS 0.95
Grossesses après IOP	0/22 (0)	5/171 (3)	NS 0.42

NS non significatif
MH: Mantel-Haenszel

Conclusion

L'analyse par NGS a permis d'identifier une anomalie d'un gène candidat chez 41% des patientes. 22% des patientes présentaient au moins une mutation et 26% au moins un variant rare.

L'imputabilité des ces anomalies dans la survenue d'une IOP reste difficile à établir.

La probabilité de retrouver une mutation n'était pas différente selon l'âge de survenue de l'IOP ni selon la présence d'une IOP familiale. Néanmoins, la mise en évidence d'anomalie(s) génétique(s) pourrait favoriser une meilleure acceptation de la maladie ainsi qu'une meilleure compliance au traitement et au suivi.

