

Insuffisance ovarienne prématurée

Lorraine MAITROT-MANTELET

19èmes Rencontres Tourangelles du CGCVL
23 septembre 2016

Unité de Gynécologie Endocrinienne (Pr GOMPEL)
Hôpital Port-Royal

Collège de Gynécologie CVL



- Aménorrhée primaire ou secondaire de plus de 4 mois
- Survenant avant l'âge de 40 ans
- Gonadotrophines élevées: taux de FSH > 20 U/l

Conway G. S. 2000. Premature ovarian failure. *Br Med Bull.* 56: 643-649.

Coulam C. B et al. 1986. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 67:604-606

MODERN TRENDS

Edward E. Wallach, M.D.
Associate Editor

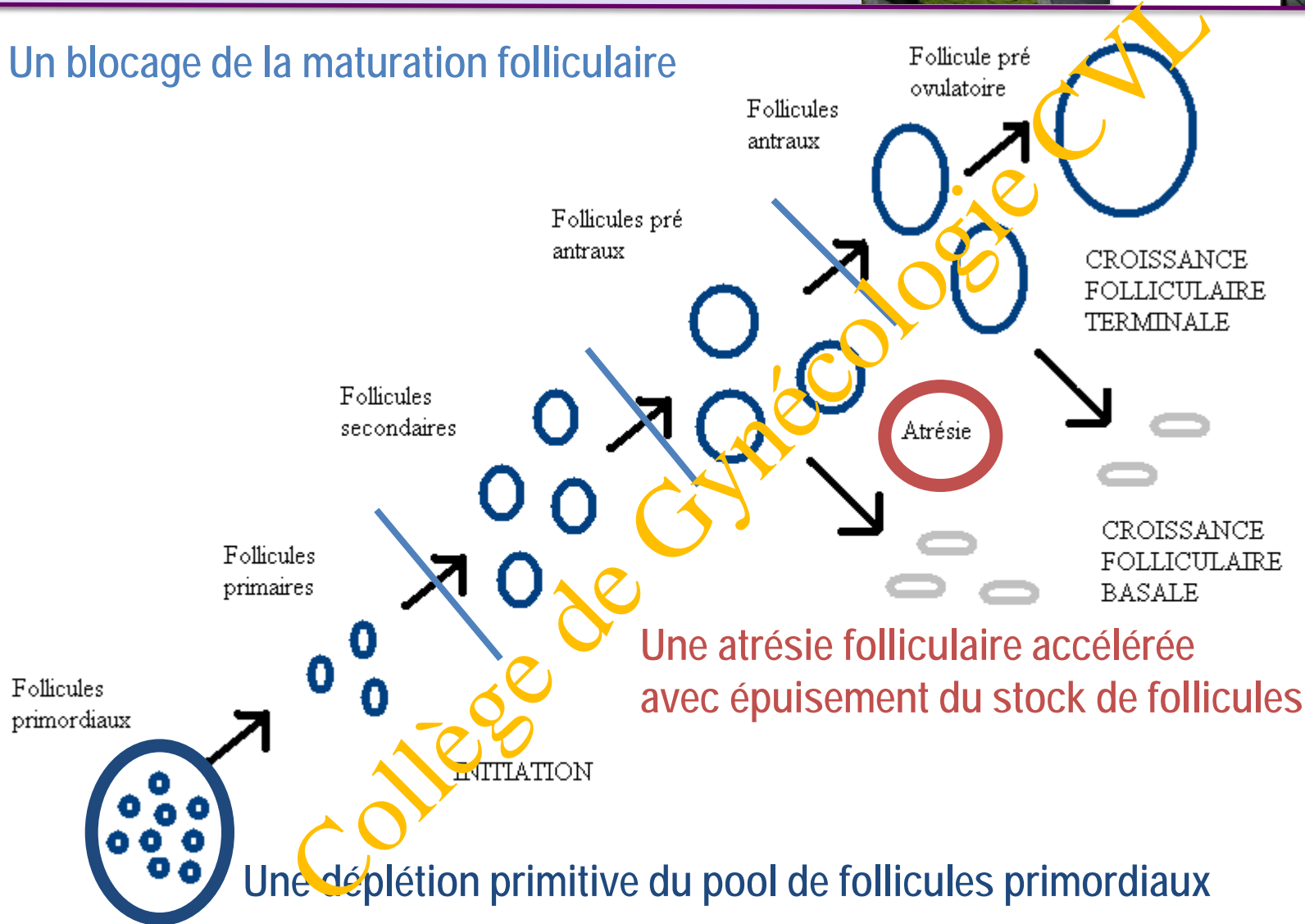
An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause

Lawrence M. Nelson, M.D.,^a Sharon N. Covington, L.C.S.W.-C.,^b and Robert W. Rebar, M.D.^c

^aIntramural Research Program, Section on Women's Health Research, Developmental Endocrinology Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland; ^bShady Grove Fertility Reproductive Science Center, Rockville, Maryland; and ^cAmerican Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama



Un blocage de la maturation folliculaire





- Prévalence :
 - Globale: 1 à 2 % de la population féminine.
 - En fonction de l'âge: 1 % avant 40 ans, 0,1 % à 30 ans, 0,01% avant 20 ans
 - Prévalence moindre chez les japonaises et les chinoises/ caucasiennes et africaines
- Cas familiaux : 20 à 30% des cas
- Pourcentage d'IOP selon le type d'aménorrhée:
 - 10 à 28 % des aménorrhées primaires
 - 4 à 18 % des aménorrhées secondaires
- Etiologie inconnue dans 90% des cas

Collège de Gynécologie CVL



- Causes non génétiques:
 - Causes iatrogènes
 - Causes auto-immunes
- Causes génétiques
 - Causes génétiques autosomiques
 - Causes génétiques liées à l'X

Collège de Gynécologie CVL

Etiologies des IOP: causes iatrogènes



- Chimiothérapies à base d'agents alkylants +++
- Radiothérapie pelvienne
- Chirurgie ovarienne

110 cas de cancers / millions d'enfants / année

Survie globale à 5 ans: 75- 80%

En 2010: 1 adulte / 715 est un survivant d'un cancer de l'enfance

Collège de Gynécologie CVL



- Toxicité gonadique des agents cytotoxiques (*Wallace WH et al Lancet Oncol, 2005*)

Haut risque	Risque intermédiaire	Bas risque
Cyclophosphamide	Cisplatine	Vincristine
Ifosfamide	Carboplatine	Méthotrexate
Chlorméthine	Doxorubicine	Dactinomycine
Busulfan		Bléomycine
Melphalan		Mercaptopurine
Procarbazine		Vinblastine
Chlorambucil		

Risque IOP variable selon classe thérapeutique, dose, durée du traitement, âge de la patiente et type de cancer



- Radiothérapie pelvienne (*Schmidt KT et al, Bjog 2009*)
 - ✓ Toxicité liée à l'âge de la patiente, dose reçue par séance et dose cumulée:
 - Dose < 7Gy : Pas de toxicité
 - Dose entre 7 et 20 Gy : Anomalie de la fonction ovarienne
 - Dose > 20Gy : Insuffisance ovarienne définitive
 - Irradiation fractionnée chez femme jeune moins délétère

- Chirurgie ovarienne
 - Drilling ovarien pour Syndrome des ovaires polykystiques
 - Chirurgie pour endométriose

Collège de Gynécologie CVL



● Causes endocriniennes

- ✓ IOP associée à :
 - Maladie d'Addison
 - Thyroïdite
 - Diabète de type 1

- ✓ Syndrome APECED (rare)
 - Polyendocrinopathie
 - Candidose
 - Dystrophie ectodermique

- ✓ IOP auto-immune isolée
 - Dosage des Ac anti-ovaires non recommandé
 - Manque de spécificité => difficulté à prouver l'origine auto-immune



● Causes non endocriniennes

- ✓ Lupus érythémateux disséminé

Etiologies des IOP: causes auto-immunes



- **IOP**
 - 10-30% pathologies auto-immunes
- **Patientes lupiques:**
 - **8-16% d'infertilité (=pop générale)**
 - 1% des patientes infertiles dans le monde
 - Risque IOP: 11-59%
 - Auto-immunité
 - Thérapeutiques
- **Pas d'intérêt des Ac anti ovaires**

Arch Gynecol Obstet
DOI 10.1007/s00404-012-2480-6

REPRODUCTIVE MEDICINE

A panoramic view to relationships between reproductive failure and immunological factors

Arif Koccu · Erhan Yavuz · Handan Celik ·
Devran Bildircin

Maturitas 75 (2013) 207–214

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect



ELSEVIER

Maturitas

journal homepage: www.elsevier.com/locate/maturitas



Review

Management of women with systemic lupus erythematosus

Preeta Kaur Chugh*

Department of Pharmacology, Vardhman Mahavir Medical College and Associated Safdarjung Hospital, New Delhi 110 029, India

Etiologies des IOP: causes auto-immunes



- **Pathologie**

- Auto-immune

- **Traitement → Gonadotoxique?**

AINS

Corticostéroïdes

Immunosuppresseurs/immunomodulateurs

Biothérapies

College de Gynécologie CVL

Table 4 Chemotherapy agents with high or intermediate gonadotoxic impacts in females and males

Prolonged azoospermia in males or amenorrhea in females

High risk

Cyclophosphamide

Ifosfamide

Metabolan

Burulfan

Nitrogen mustard

Procarbazine

Chlorambucil

Intermediate risk

Cisplatin with low cumulative dose

Carboplatin with low cumulative dose

Adriamycin

Low risk

Treatment protocols for Hodgkin's lymphoma without alkylating agents

Bleomycin

Actinomycin D

Vincristine

Methotrexate

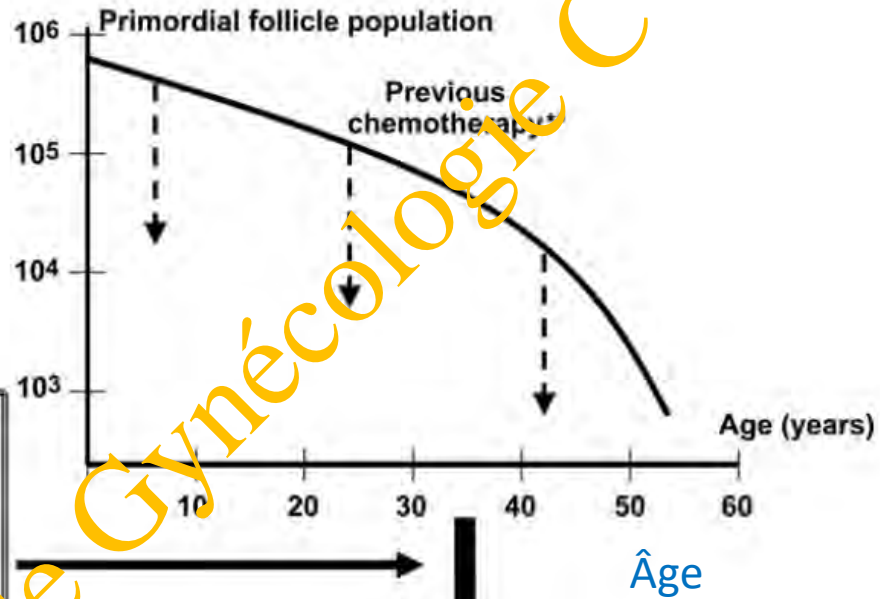
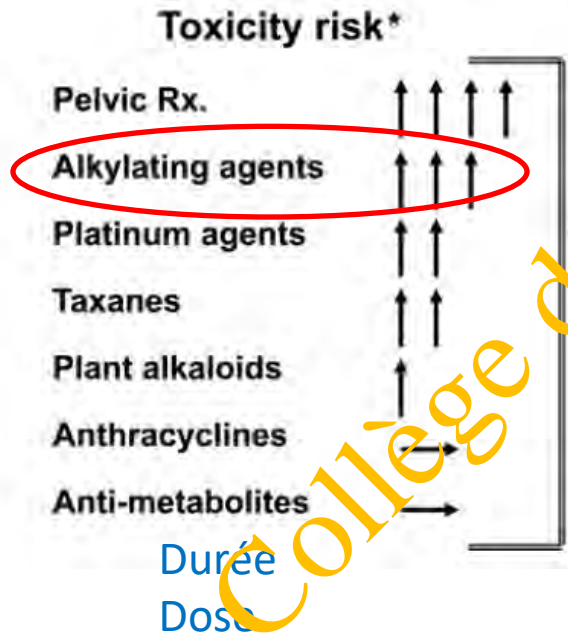
5-Fluorouracil



Traitements gonadotoxiques



Ovarian reserve
Réserve ovarienne initiale



Assessment of an individual patient sterilization risk

Variabilité individuelle



Cyclophosphamide



Doses

- > 40 ans + 5g/m²
- < 20 ans + 7,5g/m²

= risque > 80% d'aménorrhée

Dose cumulée < 7g

- < 25 ans → peu d'aménorrhée
- 26-30 ans → 12% d'aménorrhée
- > 30 ans → 25% d'aménorrhée

Doses cumulées

- 20 ans + 20,4 g
- 30 ans + 9,3 g
- 40 ans + 5,2 g

- 30 ans + ≥ 15g

50% d'IOP

100% d'IOP

Lupus avec atteinte rénale
(Protocole Eurolupus):

dose cumulée 3 g

Lupus sévère (hors eurolupus):

dose cumulée 9 g

Sclérodémie (forme diffuse):

dose cumulée 18 g

Avant autogreffe:

dose gonadotoxique



Mesures d'accompagnement du traitement par cyclophosphamide :

- ▀ prévention des cystopathies induites par le cyclophosphamide : hyperhydratation parentérale lorsqu'elle est possible, associée à l'administration de mesna (AMM),
- ▀ contraception efficace pour les patients des 2 sexes en période d'activité génitale,
- ▀ chez les femmes en âge de procréer : l'absence de grossesse doit être vérifiée avant l'administration de cyclophosphamide :
- ▀ protection ovarienne par agoniste de la GnRH (leuproréline 3,75 mg/ mois en sous-cutané) (hors AMM),
- ▀ cryoconservation du sperme.

Etiologies des IOP: causes génétiques



AUTOSOMIQUES			LIEES A L'X
Syndromiques	Autres déficits enzymatiques	Non syndromiques	
BPES (gène <i>FOXL2</i>)	Gène de la cholestérol desmolase	Gènes des récepteurs des gonadotrophines	Syndrome de Turner
Syndrome APECED	Gène de la 17 α hydroxylase	Gènes des gonadotrophines	Triple X
Syndrome de Perrault	Gène de la 17-20 desmolase	Gène de l'inhibine α	Gène <i>FMR1</i> <i>FMR2</i>
Ataxie-télangectasie	Gène de l'aromatase	Gène <i>GDF9</i>	Gène <i>BMP15</i>
Galactosémie	Gène <i>STAR</i>	Gène <i>NOBOX</i>	Délétion du chromosome X
Gène <i>EIF2B</i>		Gène <i>FOXO3a</i>	Translocation X-autosome
Gène <i>NOG</i>			
Gène <i>POLG</i>			
Syndrome de Nimègue			
Gène <i>NR5A1</i>			

Collège de Gynécologie CVL

Etiologies des IOP: causes génétiques



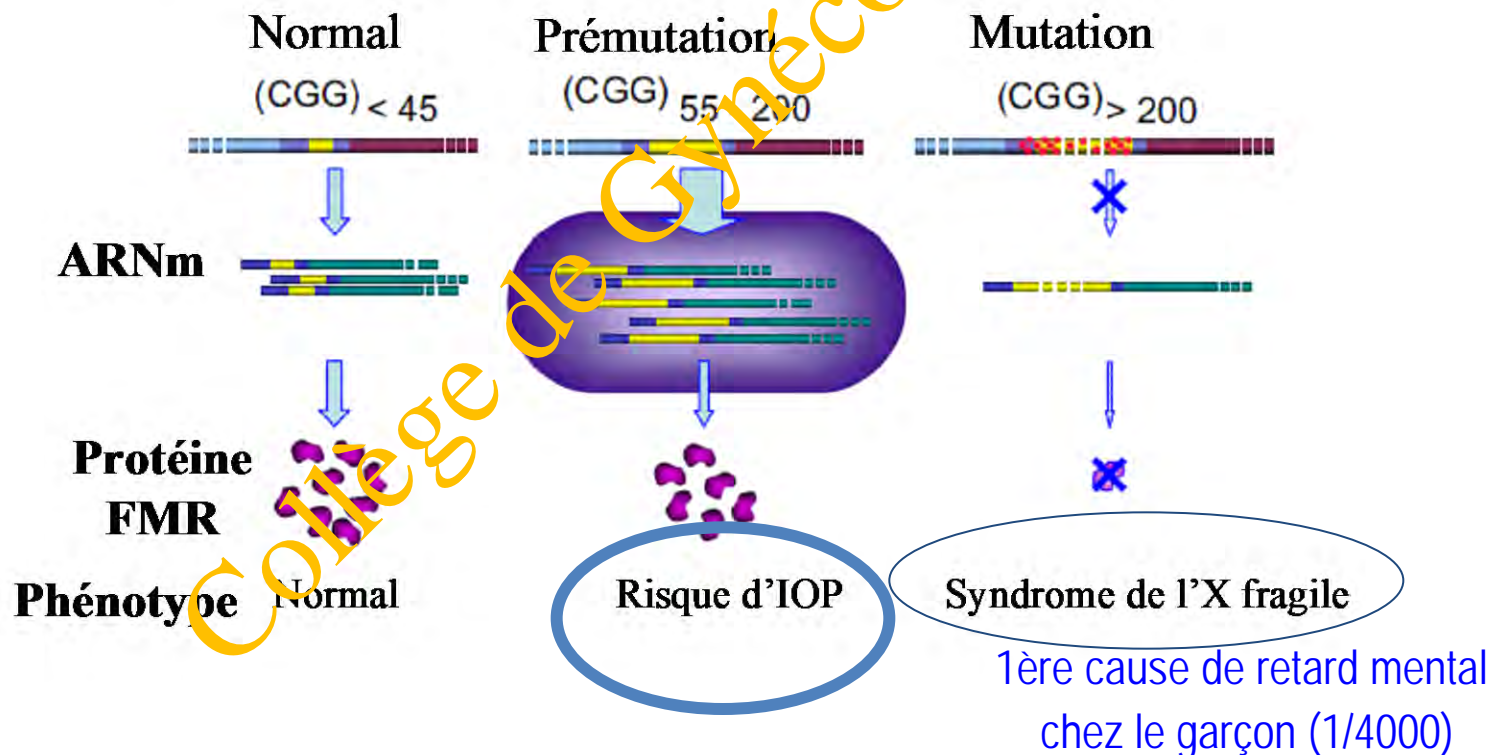
AUTOSOMIQUES			LIEES A L'X
Syndromiques	Autres déficits enzymatiques	Non syndromiques	
BPES (gène <i>FOXL2</i>)	Gène de la cholestérol desmolase	Gènes des récepteurs des gonadotrophines	Syndrome de Turner
Syndrome APECED	Gène de la 17 α hydroxylase	Gènes des gonadotrophines	Triple X
Syndrome de Perrault	Gène de la 17-20 desmolase	Gène de l'inhibine α	Gène <i>FMR1</i> <i>FMR2</i>
Ataxie-télangectasie	Gène de l'aromatase	Gène <i>GDF9</i>	Gène <i>BMP15</i>
Galactosémie	Gène <i>STAR</i>	Gène <i>NOBOX</i>	Délétion du chromosome X
Gène <i>EIF2B</i>		Gène <i>FOXO3a</i>	Translocation X-autosome
Gène <i>NOG</i>			
Gène <i>POLG</i>			
Syndrome de Nimègue			
Gène <i>NR5A1</i>			

Collège de Gynécologie CVL



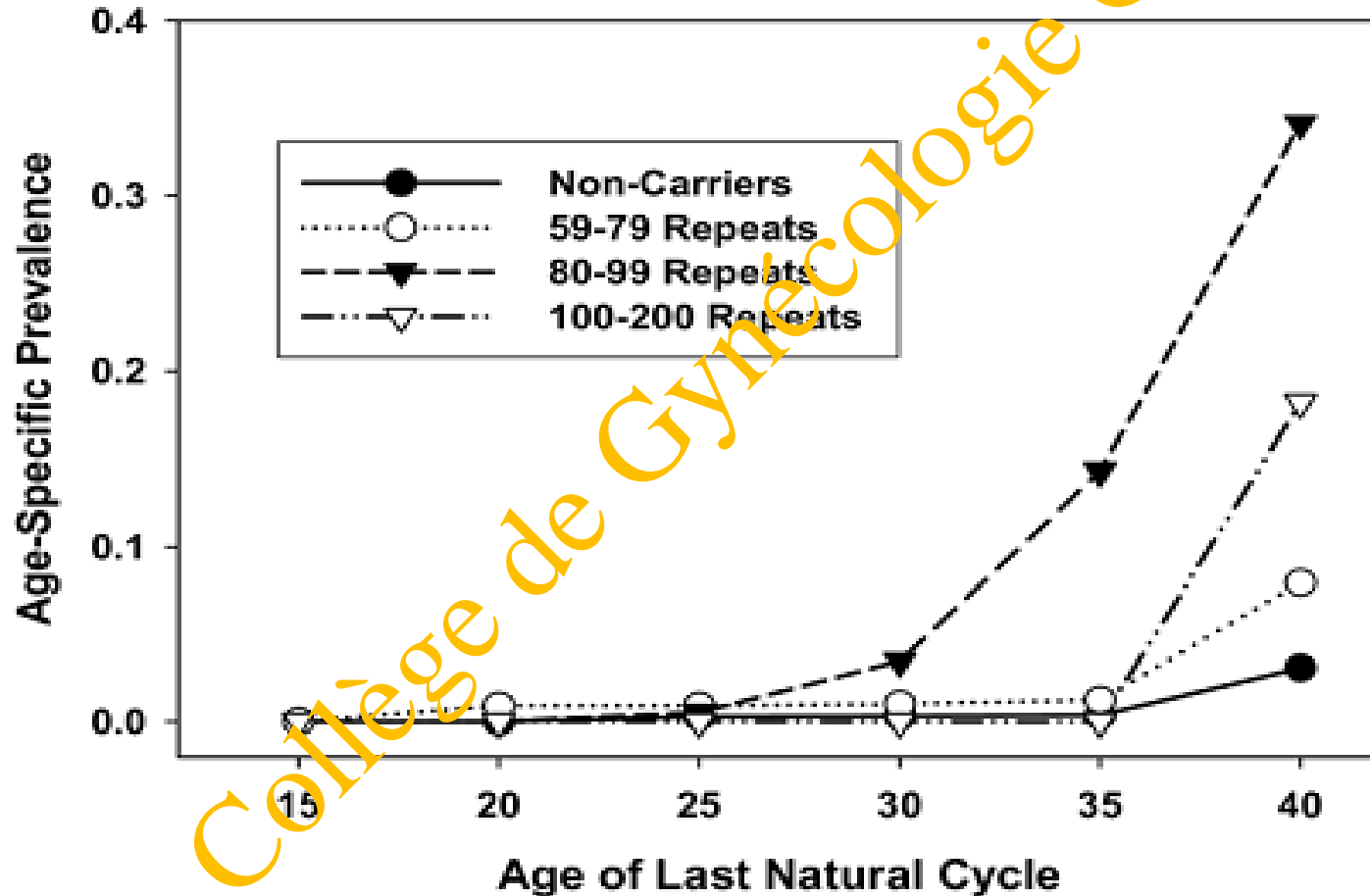
- Gène FMR1 : Répétitions d'un trinucleotide CGG en 5' du gène

Expression du gène de l'X fragile





Risque le plus élevé d'IOP entre 80-100 CGG



Etiologies des IOP: Syndrôme de l'X fragile



- Cause la plus fréquente de retard mental héréditaire masculin (1/4000)
- Mutation du gène FMR1 (Fragile mental retardation) situé en Xq27.3
 - Répétition anormale de triplets CGG dont le nombre varie:
 - chez le sujet atteint: > à 200,
 - chez le sujet prémuté (asymptomatique et transmetteur): 50- 200
 - chez le sujet sain: < à 50
- Diagnostic de prémutation par analyse moléculaire technique de PCR puis Western Blot
- Même si probabilité d'identifier une prémutation rare (3 % dans les cas sporadiques, 16 % dans les cas familiaux d'IOP), la recherche doit être systématique
 - =>conseil génétique pour la patiente et sa famille

Etiologies des IOP: causes génétiques



AUTOSOMIQUES			LIEES A L'X
Syndromiques	Autres déficits enzymatiques	Non syndromiques	
BPES (gène <i>FOXL2</i>)	Gène de la cholestérol desmolase	Gènes des récepteurs des gonadotrophines	Syndrome de Turner
Syndrome APECED	Gène de la 17 α hydroxylase	Gènes des gonadotrophines	Triple X
Syndrome de Perrault	Gène de la 17-20 desmolase	Gène de l'inhibine α	Gène <i>FMR1</i> <i>FMR2</i>
Ataxie-télangectasie	Gène de l'aromatase	Gène <i>GDF9</i>	Gène <i>BMP15</i>
Galactosémie	Gène <i>STAR</i>	Gène <i>NOBOX</i>	Délétion du chromosome X
Gène <i>EIF2B</i>		Gène <i>FOXO3a</i>	Translocation X-autosome
Gène <i>NOG</i>			
Gène <i>POLG</i>			
Syndrome de Nimègue			
Gène <i>NR5A1</i>			

Collège de Gynécologie CVL

Syndrome de Turner



- Fréquence : 1 sur 2500 naissances féminines

Absence partielle ou totale du chromosome X



- Ullrich O. Z Kinderhkl, 1930 : *Fillette de 8 ans atteinte du syndrome d 'Ullrich-Turner*



Wiedemann HR et al. Am Med Genet 1991



- Syndrome dysmorphique:

- ✓ pterygium coli (cou palmé),
- ✓ Petite taille,
- ✓ cubitus valgus,
- ✓ brièveté des quatrièmes métacarpiens (bradymétacarpie),
- ✓ implantation basse des cheveux et des oreilles,
- ✓ écartement des mamelons,
- ✓ thorax en « bouclier »,
- ✓ voûte palatine ogivale

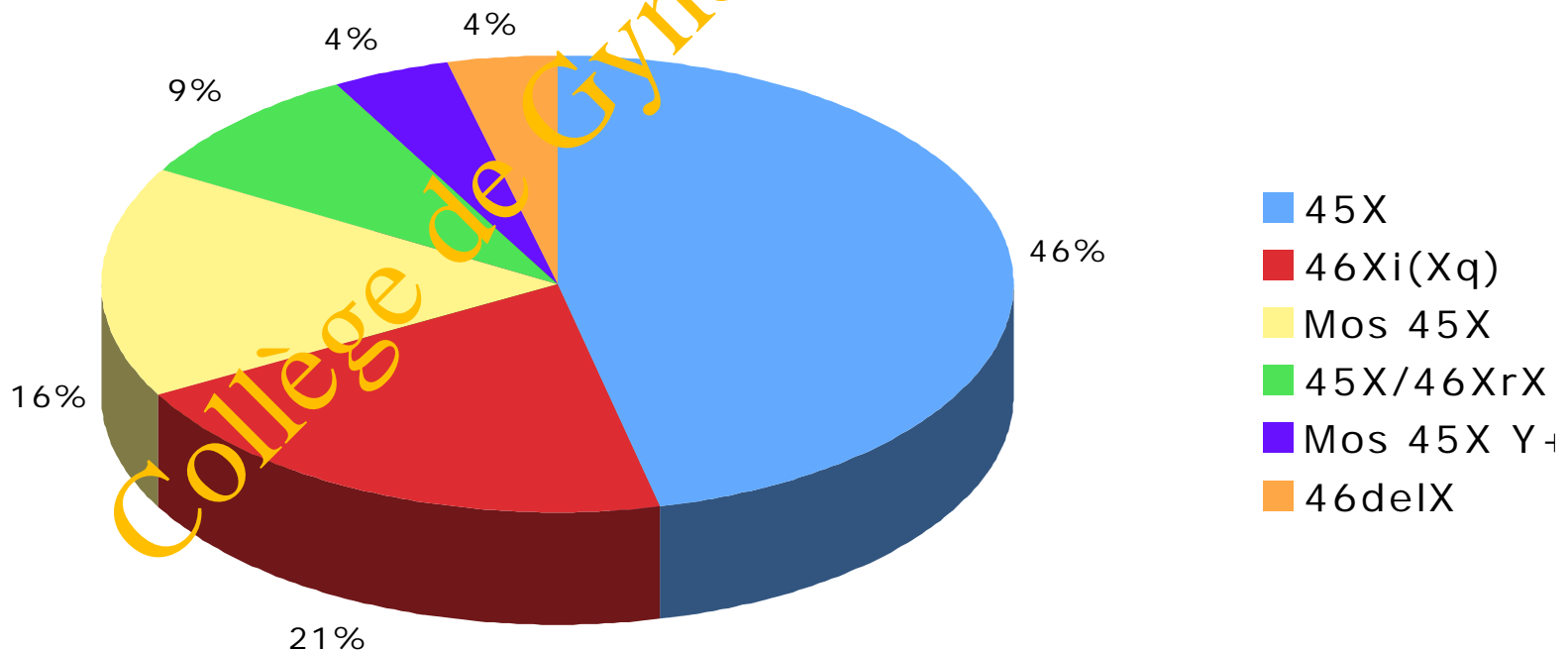
- Naevi multiples

Collège de Gynécologie CVL



● CARYOTYPE

- ✓ réalisé sur un nombre de mitoses suffisant (>100) afin d'identifier d'éventuelles mosaïques, 45X, 46XX.
- ✓ caryotype de haute résolution pas nécessaire.

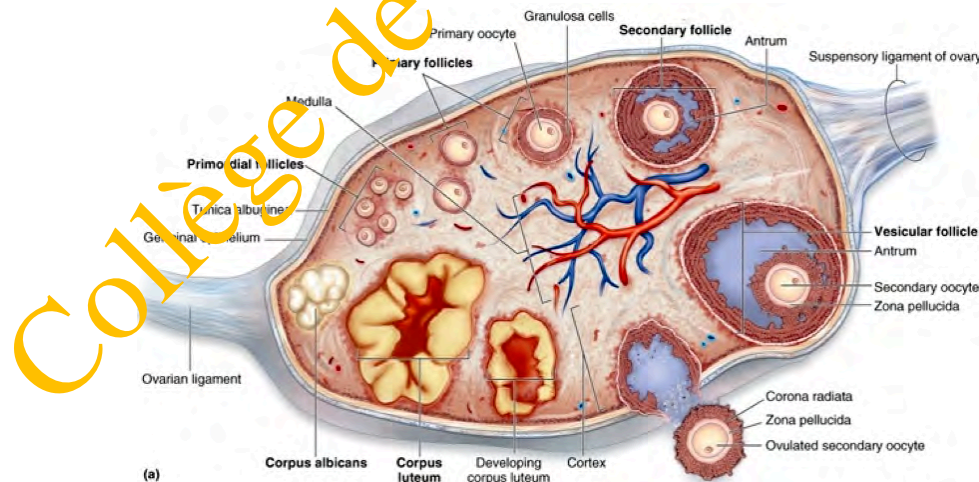


Syndrome de Turner: conséquences gynécologiques



● Pathologies gynécologiques

- Insuffisance ovarienne prématurée > 95 %
- Début de puberté spontanée 30 %
- Menstruations spontanées 2 à 5 %
- Grossesses spontanées possibles...





Hum. Reprod. Advance Access published February 13, 2016
Vol.0, No.0 pp. 1–7, 2016

12

ORIGINAL ARTICLE *Infertility*

Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome

Valérie Bernard^{1,2}, Bruno Donadille^{1,2}, Delphine Zenaty^{3,4,5},
Carine Courtilot⁶, Sylvie Salenave⁷, Aude Brac de la Perrière⁸,
Frédérique Albarel^{9,10}, Anne Fèvre¹¹, Véronique Kerlan¹²,
Thierry Brue^{9,10}, Brigitte Delerm¹¹, Françoise Borson-Chazot⁸,
Jean-Claude Carel^{3,4,5}, Philippe Chanson⁷, Juliane Léger^{3,4,5},
Philippe Touraine⁶, and Sophie Christin-Maitre^{1,2,*} for CMERC Center
for Rare Disease

¹Université Pierre et Marie Curie, F-75012 Paris, France ²Service d'Endocrinologie et Maladies de la Reproduction, Centre de référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance (CMERC), Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France ³Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, F-75019 Paris, France ⁴AP-HP, Hôpital Robert Debré, Service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique et Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance, F-75019 Paris, France ⁵Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1141, F-75019 Paris, France ⁶Service d'Endocrinologie et Maladies de la Reproduction, Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance (CMERC), Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière – Charles Foix, Paris, France ⁷Service d'Endocrinologie et Maladies de la Reproduction, Centre de référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance (CMERC), Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, CHU de Bicêtre, le Kremlin-Bicêtre, France ⁸Hospices civils de Lyon, Fédération d'Endocrinologie, Groupement hospitalier Est, Bron, France ⁹Aix-Marseille Université, CNRS, CRN2M UMR 7286, 13344 cedex 15, Marseille, France ¹⁰APHM, Hôpital Conception, Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques, Centre de Référence des Maladies Rares d'Origine Hypophysaire DEPHY, 13385 cedex 15, Marseille, France ¹¹Service d'Endocrinologie Diabète et Nutrition, CHU de Reims, Reims, France ¹²Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques, CHU site de la Cavale-Blanche, Brest, France

*Correspondence address: Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Université Pierre et Marie Curie, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, F-75011 Paris, France. E-mail: sophie.christin-maitre@aphp.fr

Submitted on October 2, 2015; resubmitted on January 8, 2016; accepted on January 13, 2016



Table II Characteristics of spontaneous pregnancies (SP) in patients with Turner syndrome

Characteristics	Number (%)
Total number of patients with SP	27/480 (5.6)
Number of SP per patient	
1 SP	12/27
2 SP	8/27
3 SP	5/27
4 SP	1/27
5 SP	1/27
Total number of SP in the cohort	52
Issue of pregnancies	
Legal abortion	2/52 (3.8)
Miscarriage	16/52 (30.8)
Medical interruption	3/52 (5.8)
Intrauterine fetal death	1/52 (1.9)
Delivery at full term	30/52 (57.7)
Obstetrical outcome	
Pregnancy induced hypertensive disorders	4/30 (13.3)
Including mild pre-eclampsia	2/30 (6.7)
Aortic dissection	0/30
Gestational diabetes	1/30 (3.3)
Intrahepatic cholestasis of pregnancy	1/30 (3.3)
Caesarean section	14/30 (46.7)
Sex of the children born	
Boys	13/30
Girls	17/30

Collège de Gynécologie CVL

Turner et grossesse spontanée



Table III Characteristics of the TS patients with spontaneous pregnancies compared with the non-pregnant patients.

Characteristics	Median (range) or n (%)		P
	Pregnant TS patients (n = 27)	Non-pregnant TS patients (n = 453)	
Age at diagnosis (years)	20 (0–45)	10 (0–64)	<u>P < 0.01</u>
Karyotype feature			
<u>Monosomy</u>	2/27 (7.4)	179/453 (39.5)	<u>P < 0.001</u>
45X,46XX Mosaicism	19/27 (70.4)	111/453 (24.5)	
Mosaicism with Y chromosome	1/27 (3.7)	20/453 (4.4)	
Mosaicism with X ring	2/27 (7.4)	30/453 (6.6)	
Isochromosome X	1/27 (3.7)	27/453 (6)	
Other	2/27 (7.4)	86/453 (19)	
<u>Spontaneous menarche</u>	25/27 (92.6%)	70/453 (15.4%)	<u>P < 0.001</u>
Age at first pregnancy (years)	27.5 (19–38)	NA	
Delay to conceive (months)	6 (0–84)	NA	

Collège de Gynécologie CVL

Syndrôme de Turner: pathologies associées



- Pathologies endocriniennes et métaboliques:
 - Diabète de type 1
 - Thyroïdite
 - Dyslipidémie
- Pathologies hépato/gastro-entérologiques :
 - Hépatiques (stéatose, hyperplasie nodulaire focale, cholangite sclérosante)
 - Maladie coeliaque
- Pathologies Cardiaques:
 - Bicuspidie aortique
 - Coarctation de l'Aorte => risque de dissection aortique
- Pathologies ORL: surdité (otites à répétition)
- Pathologies cutanées: naevi multiples

Collège de Gynécologie CVL



HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE - Affection de longue durée

Syndrome de Turner

Protocole national de diagnostic et de soins

Collège de Gynécologie CVL

Syndrome de Turner: suivi à l'âge adulte



	Âge adulte
Examen clinique détaillé	1 fois / an
Mesure PA	1 fois / an et plus rapproché si traitement antihypertenseur
Contrôle du caryotype (+/- FISH)	si le premier date de plus de 20 ans
TSH +/- T4l Anticorps anti TPO	TSH +/- T4l, Ac / 1 à 2 ans si Ac anti TPO négatifs TSH +/- T4l / an si Ac anti TPO positifs T4, TSH / 6 mois si traitement par Levothyrox
Glycémie a jeun HbA1c	1 fois / an 1 fois / 3 mois si diabète
ASAT, ALAT, γ GT, PAL	1 fois / an
Creatininémie	Fréquence selon avis néphrologique (selon malformation) Si hypertension artérielle
Ac antitransglutaminase (IgA)	1 fois / 2 ans
Cholestérol (Total/HDL/ LDL) Triglycérides	1 fois / an
Consultation cardiologique + Echographie cardiaque	1 fois / 5 ans si absence de cardiopathie et TA annuelle normale 1 fois / an si pathologie cardiaque connue et/ou HTA

Syndrôme de Turner: suivi à l'âge adulte

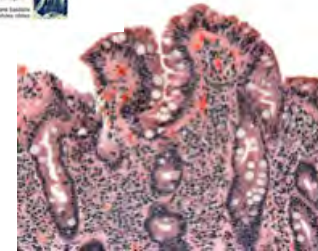
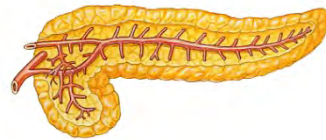


	Âge adulte
Consultation diététique	Si surpoids, intolérance glucose, diabète, dyslipidémie
Consultation psychologue	Selon symptômes
Surveillance mammographie et frottis cervical	Identique aux recommandations de la population générale
Coloscopie	Proposée à partir de l'âge de 45 ans +/- puis tous les 5 ans
Ostéodensitométrie	1 fois / 5ans
Echographie thyroïdienne	Si dysthyroïdie / nodule palpé / goitre
Echographie pelvienne	Préparation utérine hormonale ou suivi de grossesse
Consultation ORL et étude audition	tous les 2 à 3 ans minimum ou plus rapproché selon avis ORL
Consultation ophtalmologie	Selon symptômes

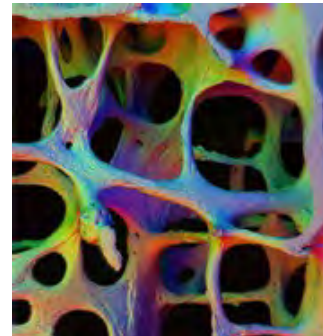
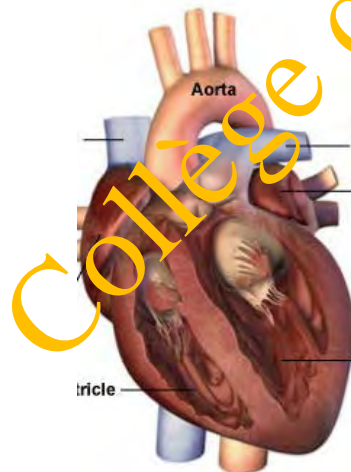
Syndrome de Turner



- Bilan tous les ans



- Bilan tous les 5 ans



Anticorps anti -Transglutaminases
avec dosage pondéral des IgA

Etiologies des IOP: causes génétiques



AUTOSOMIQUES			LIEES A L'X
Syndromiques	Autres déficits enzymatiques	Non syndromiques	
BPES (gène <i>FOXL2</i>) Syndrome APECED Syndrome de Perrault Ataxie-télangectasie Galactosémie Gène <i>EIF2B</i> Gène <i>NOG</i> Gène <i>POLG</i> Syndrome de Nimègue Gène <i>NR5A1</i>	Gène de la cholestérol desmolase Gène de la 17 α hydroxylase Gène de la 17-20 desmolase Gène de l'aromatase Gène <i>STAR</i>	Gènes des récepteurs des gonadotrophines Gènes des gonadotrophines Gène de l'inhibine α Gène <i>GDF9</i> Gène <i>NOBOX</i> Gène <i>FOXO3a</i>	Syndrome de Turner Triple X Gène <i>FMR1</i> <i>FMR2</i> Gène <i>BMP15</i> Délétion du chromosome X Translocation X-autosome

Collège de Gynécologie CVL

Syndrome de BPES

Blepharophimosis Ptosis Epicantus Syndrome



- Autosomique dominant, mutation gène FOXL2 / Chromosome 3q22-23
- **Type I BPES** : Anomalies oculaires et **infertilité** uniquement féminine (≠ Type II pas de trouble de la fertilité)



Etiologies des IOP: causes génétiques



AUTOSOMIQUES			LIEES A L'X
Syndromiques	Autres déficits enzymatiques	Non syndromiques	
BPES (gène <i>FOXL2</i>)	Gène de la cholestérol desmolase	Gènes des récepteurs des gonadotrophines	Syndrome de Turner
Syndrome APECED	Gène de la 17 α hydroxylase	Gènes des gonadotrophines	Triple X
Syndrome de Perrault	Gène de la 17-20 desmolase	Gène de l'inhibine α	Gène <i>FMR1</i> <i>FMR2</i>
Ataxie-télangectasie	Gène de l'aromatase	Gène <i>GDF9</i>	Gène <i>BMP15</i>
Galactosémie	Gène <i>STAR</i>	Gène <i>NOBOX</i>	Délétion du chromosome X
Gène <i>EIF2B</i>		Gène <i>FOXO3a</i>	Translocation X-autosome
Gène <i>NOG</i>			
Gène <i>POLG</i>			
Syndrome de Nimègue			
Gène <i>NR5A1</i>			

Collège de Gynécologie CVL



- Syndrome rare associant:
 - ✓ IOP
 - ✓ Surdité de perception
- Autres signes cliniques variables:
 - ✓ Retard de croissance
 - ✓ Anomalies neurologiques (retard mental, ataxie généralisée, dysmétrie, neuropathie)
- Transmission autosomique récessive
- Gène non identifié

Collège de Gynécologie CVL

Etiologies des IOP: causes génétiques



AUTOSOMIQUES			LIEES A L'X
Syndromiques	Autres déficits enzymatiques	Non syndromiques	
BPES (gène <i>FOXL2</i>)	Gène de la cholestérol desmolase	Gènes des récepteurs des gonadotrophines	Syndrome de Turner
Syndrome APECED	Gène de la 17 α hydroxylase	Gènes des gonadotrophines	Triple X
Syndrome de Perrault	Gène de la 17-20 desmolase	Gène de l'inhibine α	Gène <i>FMR1</i> <i>FMR2</i>
Ataxie-télangectasie	Gène de l'aromatase	Gène <i>GDF9</i>	Gène <i>BMP15</i>
Galactosémie	Gène <i>STAR</i>	Gène <i>NOBOX</i>	Délétion du chromosome X
Gène <i>EIF2B</i>		Gène <i>FOXO3a</i>	Translocation X-autosome
Gène <i>NOG</i>			
Gène <i>POLG</i>			
Syndrome de Nimègue			
Gène <i>NR5A1</i>			

Collège de Gynécologie CVL



- Expression multi systémique :
 - ✓ IOP
 - ✓ Déficit immunitaire sévère
 - ✓ Ataxie cérébelleuse progressive
 - ✓ Predisposition aux cancers (lymphome)
 - ✓ Télangiectasies cutanées et oculaires

- Transmission autosomique récessive

- Mutation du gène ATM (chromosome 11)

- Très rare : 1/100 000 enfants

Collège de Gynécologie CVL

Etiologies des IOP: causes génétiques

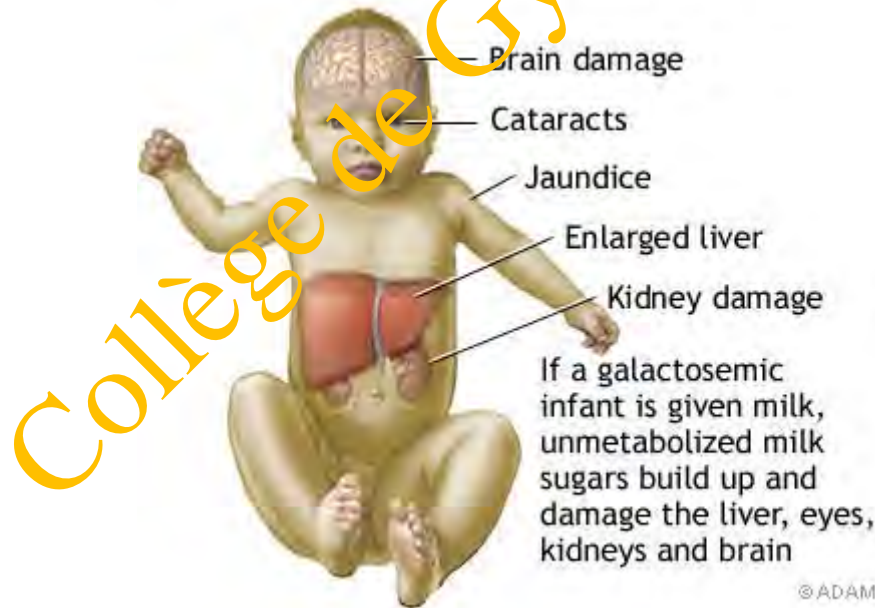


AUTOSOMIQUES			LIEES A L'X
Syndromiques	Autres déficits enzymatiques	Non syndromiques	
BPES (gène <i>FOXL2</i>)	Gène de la cholestérol desmolase	Gènes des récepteurs des gonadotrophines	Syndrome de Turner
Syndrome APECED	Gène de la 17 α hydroxylase	Gènes des gonadotrophines	Triple X
Syndrome de Perrault	Gène de la 17-20 desmolase	Gène de l'inhibine α	Gène <i>FMR1</i> <i>FMR2</i>
Ataxie-télangectasie	Gène de l'aromatase	Gène <i>GDF9</i>	Gène <i>BMP15</i>
Galactosémie	Gène <i>STAR</i>	Gène <i>NOBOX</i>	Délétion du chromosome X
Gène <i>EIF2B</i>		Gène <i>FOXO3a</i>	Translocation X-autosome
Gène <i>NOG</i>			
Gène <i>POLG</i>			
Syndrome de Nimègue			
Gène <i>NR5A1</i>			

Collège de Gynécologie CVL



- Incidence : 1/ 30 000 à 1/ 50 000
- Autosomique récessive
- Mutation du gène GALT (galactose-1-phosphate uridylyltransférase)
- Atteinte rénale, hépatique, neurologique
- Risque IOP plus important si activité enzymatique faible



Stratégies de découverte de nouveaux gènes candidats



- Gènes candidats : Modèles animaux d'altération du fonctionnement ovarien
 - ✓ souris (GDF9, NOBOX),
 - ✓ brebis (BMP15)
- Analyse des points de cassure de translocations
- Etude de liaison si cas familiaux
- Analyse génomique/pangénomique sur de grands échantillons patientes IOP:
 - ✓ études d'hybridation comparative du génome (CGH array)
 - ✓ études d'association du génome (GWAS)

Collège de Gynécologie CVL

En pratique, quel bilan devant une IOP?



Bilan étiologique:

- *Caryotype*
- *Recherche de pré-mutation du gène FMR1 (Sd de l'X-fragile)*
- *Bilan auto-immun: TSH, Ac anti TG/TPQ, TRAK, glycémie veineuse à jeûn, Ac anti 21 Hydroxylase surrénalien*
- *Si plusieurs ATCD familiaux: puce à ADN ciblant des gènes mis en cause dans l'IOP*

Bilan du retentissement:

- *Bilan osseux : Ostéodensitométrie, bilan phospho-calcique, Dosage 25 OHD*
- *Bilan des FDR cardio-vasculaires associés*

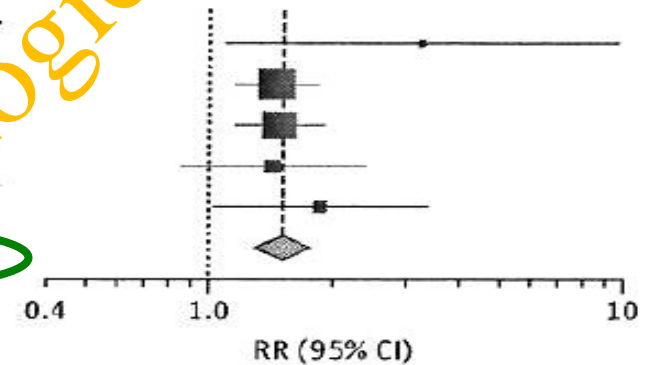
IOP et risque cardiovasculaire



Figure 2. Risk of Coronary Heart Disease and Stroke for Women Younger Than 45 Years at Onset of Menopause vs Women 45 Years and Older at Onset

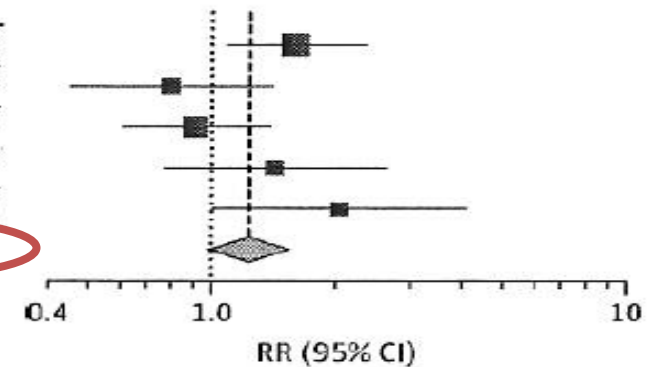
A Coronary heart disease risk

Source	Reference Comparison Age, y	Participants, No.	RR (95% CI)
Cooper et al, ¹⁶ 1999	≥51	867	3.24 (1.08-9.79) ^a
Hu et al, ¹⁷ 1999	50-54	35 616	1.45 (1.14-1.83) ^b
Løkkegaard et al, ¹⁸ 2006	>45	10 533	1.47 (1.14-1.90) ^b
Pfeifer et al, ¹⁵ 2014	>45	600	1.42 (0.85-2.39) ^b
Wellons et al, ¹⁹ 2012	≥46	2 509	1.85 (1.01-3.37) ^b
Overall			1.50 (1.28-1.76)



B Stroke risk

Source	Reference Comparison Age, y	Participants, No.	RR (95% CI)
Baba et al, ²⁰ 2010	45-49	4 790	1.58 (1.08-2.32) ^b
Choi et al, ²¹ 2005	50-54	5 731	0.79 (0.45-1.40) ^b
Hu et al, ¹⁷ 1999	50-54	35 616	0.91 (0.60-1.38) ^b
Pfeifer et al, ¹⁵ 2014	>45	600	1.41 (0.76-2.62) ^a
Wellons et al, ¹⁹ 2012	≥46	2 509	2.03 (1.00-4.10) ^b
Overall			1.23 (0.98-1.53)

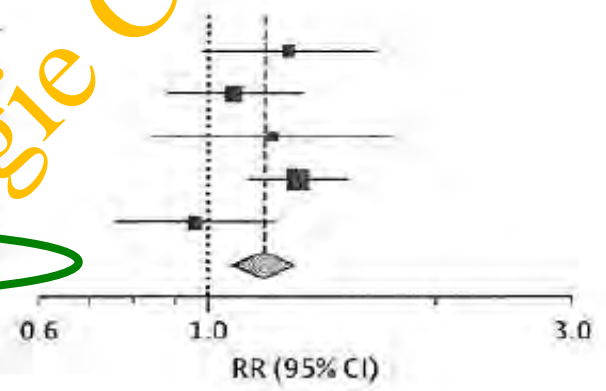


IOP et risque de mortalité cardiovasculaire



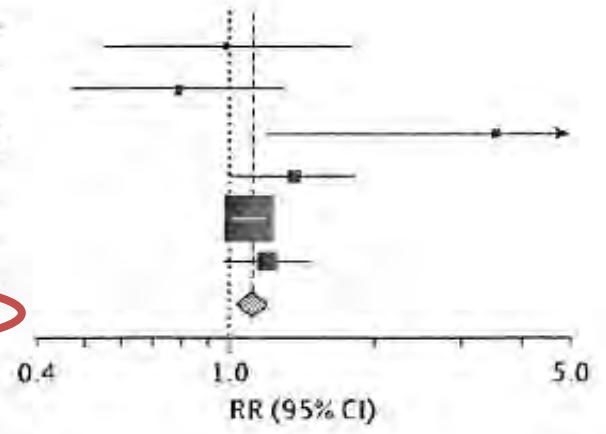
B Cardiovascular disease mortality risk

Source	Reference Comparison Age, y	Participants, No.	RR (95% CI)
Hong et al, ²⁴ 2007	45-49	2658	1.28 (0.98-1.67)
Cui et al, ²⁹ 2006	≥51	37965	1.08 (0.88-1.34)
Li et al, ²⁵ 2013	50-54	11212	1.22 (0.84-1.77)
Ossewarde et al, ²⁷ 2005	50-54	12134	1.32 (1.13-1.54)
Tom et al, ²⁸ 2012	50-54	1684	0.96 (0.75-1.23)
Overall			1.19 (1.08-1.31)



C Coronary heart disease mortality risk

Source	Reference Comparison Age, y	Participants, No.	RR (95% CI)
Cooper et al, ¹⁶ 1998	≥50	3191	0.98 (0.55-1.77)
Cui et al, ²⁹ 2006	≥51	37965	0.78 (0.47-1.29)
Hong et al, ²⁴ 2007	45-49	2658	3.52 (1.19-10.43)
Jacobsen et al, ⁷ 1999	49-51	6182	1.35 (1.00-1.82)
Mondul et al, ²⁶ 2005	50-54	68154	1.09 (1.00-1.18)
Ossewarde et al, ²⁷ 2005	50-54	12134	1.19 (0.97-1.47)
Overall			1.11 (1.03-1.20)



Collège de Gynécologie CVL

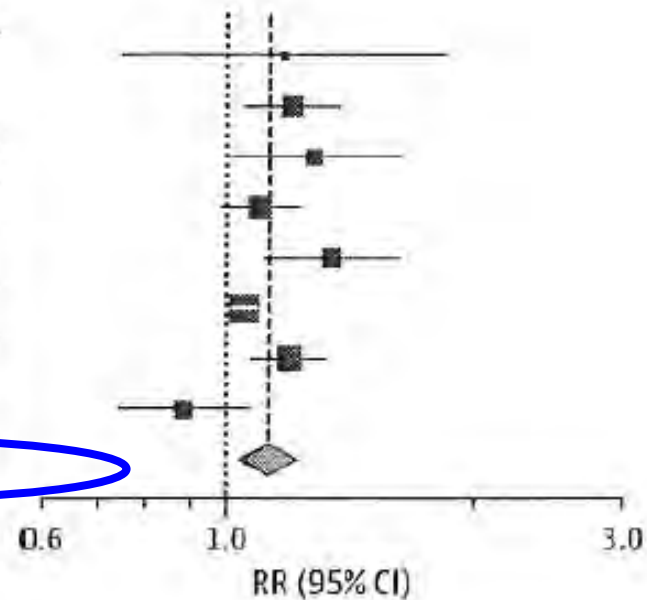
IOP et Mortalité toute cause



Figure 3. Risk of Mortality for Women Younger Than 45 Years at Onset of Menopause vs Women 45 Years and Older at Onset

A All-cause mortality risk

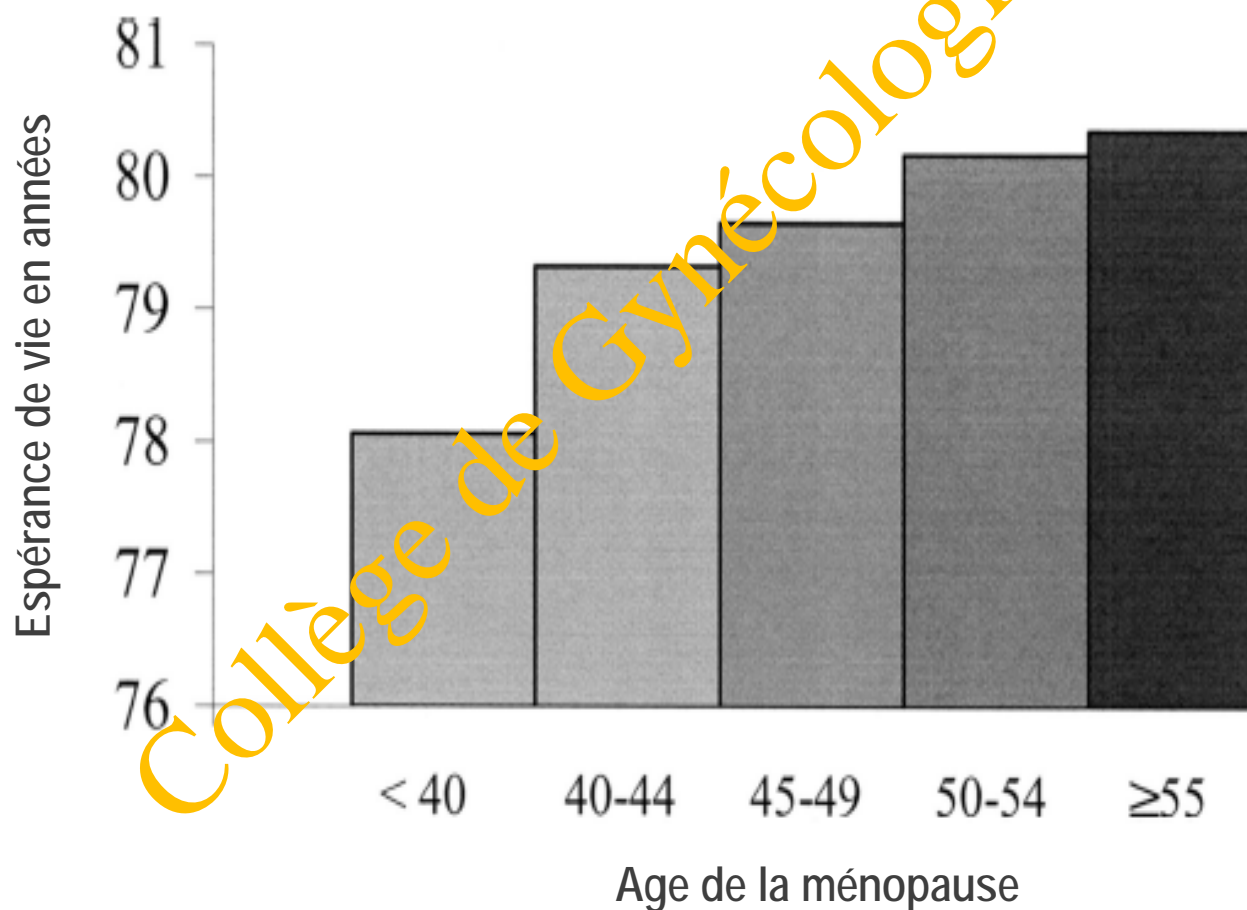
Source	Reference Comparison Age, y	Participants, No.	RR (95% CI)
Amagai et al, ²³ 2006	45-49	4683	1.15 (0.74-1.83)
Hong et al, ²⁴ 2007	45-49	2658	1.19 (1.04-1.36)
Cooper et al, ¹⁶ 1998	≥50	3191	1.27 (1.00-1.62) ^a
Jacobsen et al, ⁷ 1999	49-51	6182	1.09 (0.97-1.22)
Li et al, ²⁵ 2013	50-54	11212	1.33 (1.10-1.62)
Mondul et al, ²⁶ 2005	50-54	68154	1.04 (1.00-1.08)
Ossewarde et al, ²⁷ 2005	50-54	12134	1.18 (1.06-1.32)
Tom et al, ²⁸ 2012	50-54	1684	0.88 (0.73-1.06)
Overall			1.12 (1.03-1.21)



Collège de Gynécologie CVL



- Augmentation de la mortalité globale chez les femmes IOP





Objectifs du THS:

- A court terme: diminution du syndrome climatérique
- A long terme:
 - ✓ Réduction des risques cardio-vasculaires
 - ✓ Prévention du risque d'ostéoporose

Modalités du THS:

THS à initier au moment du diagnostic et à poursuivre jusqu'à 50 ans

! En cas d'IOP fluctuante: possibilité de grossesse donc prescrire une COP si grossesse non désirée



Madame O. âgée de 31 ans consulte pour une aménorrhée secondaire depuis 7 mois et désir de 2^{ème} grossesse.

• MODE DE VIE

- Technicienne de laboratoire en génétique médicale, pacsée, sans enfant. Originaire du Portugal. Pas d'intoxication alcool-tabagique. Pratique de sport régulière (aquabiking 2 fois par semaine).
- ATCD Médicaux : spina bifida découvert à la naissance, séquelle : vessie neurologique.
- ATCD Chirurgicaux : chirurgie spina bifida à la naissance, entérocytoplastie à l'âge de 7 ans.
- Réalisation d'auto-sondages 6 à 8 fois par jour depuis la chirurgie.

College de Gynecologie CVL



•Gynécologiques/Obstétricaux :

- Ménarche à 13 ans, cycles réguliers tous les 28 jours initialement. G1P1 (AVB à 21 ans d'un enfant de sexe masculin)
- De 22 à 25 ans mise sous JASMINE arrêtée car apparition de migraines cataméniales puis JASMINELLE de 25 à 30 ans arrêtée en juin 2015 devant un projet de grossesse.
- Hémorragie de privation en juin 2015 puis 1 cycle spontané en juillet 2015. Aménorrhée secondaire depuis.
- La patiente consulte alors son médecin traitant en août 2015 qui lui prescrit un bilan hormonal :
 - FSH à 93mUI/ml,
 - LH à 55mUI/ml,
 - oestradiol à 41 pg/ml,
 - prolactine : 17 ng/ml,
 - TSH : 1,8



Il manque dans cette observation les antécédents familiaux. Quelles questions posez-vous dans ce contexte?

ATCD d'IOP familiale

Age de la ménopause de la mère

Troubles du cycle/infertilité chez les femmes de la famille

Notion de retard mental chez un ou des garçons de la famille

Collège de Gynécologie CVL



L'enquête familiale est négative.

Quel bilan demandez-vous à visée étiologique?

- *Caryotype*
- *Recherche de pré-mutation du gène FMR1 (sd de l'X-fragile)*
- *Bilan auto-immun: TSH, Ac anti TG/TPO, TRAK, glycémie veineuse à jeûn, Ac anti 21 Hydroxylase surrénalien*
- *Si plusieurs ATCD familiaux: puce à ADN ciblant des gènes mis en cause dans l'IOP (contexte de recherche)*

Collège de Gynécologie CVL

Cas clinique X-FRA



- Le caryotype est normal 46XX.
- Pas d'auto-immunité mise en évidence
- La recherche de pré-mutation X-Fragile retrouve:

N° d'ADN : IOP 00804
N° de famille : IO 00804

Recherche de pré-mutation de FMRI (FXPOI)

TECHNIQUES :

- 1. Méthode de PCR (couple d'amorces PR155/PR156, Fu et al. 1991): amplification de triplets CGG et analyse des fragments obtenus sur automate d'analyse génétique.
- 2. Kit AmplideX™

RESULTATS :

Nb de triplets CGG obtenu (+/- 0) :
Allèle(s) normal(s) (maux) : 29 CGG
Allèle prémuté : **83 CGG**

Recherche de mutations dans les gènes suivants

Séquençage des exons codants et régions flanquantes exon/intron (10 pb environ) des gènes suivants :
BHLHB9 (NM_001142524) IGF15 (NM_005448) DMC1 (NM_007068) EIF2S2 (NM_003908) ESR1 (NM_001122742) FIGLA (NM_001004311) FOXL2 (NM_023067) FSHB (NM_00510) FSHR (NM_181446) GDF9 (NM_005260) GPR3 (NM_005281) HFM1 (NM_001017975) INHA (NM_002191) LHB (NM_000894) LHCGR (NM_000233) LHX8 (NM_001001933) MSH5 (NM_172166) NBN (NM_002485) NOBOX (NM_001080413) NR5A1 (NM_004959) PGRMC1 (NM_006667) XPNPEP2 (NM_003399) STAG3 (NM_012447)

TECHNOLOGIES UTILISEES :

PGM-Life technologies, AmpliSeq version 3.4
Logiciels utilisés pour l'analyse des résultats : Nextgene, Integrative Genome Viewer (IGV)
Prédiction de Pathogénicité : Logiciel Alamut

La couverture des gènes FIGLA, HFM1, STAG3, LHX8, NR5A1 est de 90%

Les polymorphismes communs identifiés au cours de cette analyse ne sont pas indiqués dans ce rapport.



Quelles en sont les conséquences? Que dites-vous à la patiente?

- *Pré-mutation X-Fragile explique IOP*
- *Nécessité d'une consultation en génétique et d'un arbre généalogique pour dépister les autres membres de la famille et notamment son fils*
- *Pas de risque de transmission pour une nouvelle grossesse si don d'ovocyte*

Collège de Gynécologie CVL



Après le conseil génétique, sa sœur vient vous consulter. Elle a des cycles réguliers et un désir de grossesse à moyen terme. Elle est également prémutée. Que lui dites-vous?

Discussion DPN/DPI

Discussion préservation de la fertilité

Collège de Gynécologie CVL

Cas clinique Hémopathie et IOP



Femme âgée de 18 ans consulte pour une spanioménorrhée primaire (cycles tous les 3 mois).
P=55kg, T=1m70,

Antécédent de maladie de leucémie aiguë myéloïde à l'âge de 8 ans traitée par Busulfan à dose radiomimétique, Endoxan, Cyclosporine, Corticoïdes, Methotrexate puis greffe de moëlle allogénique intra-familiale.

Puberté spontanée avec ménarche à 16 ans.

Un bilan hormonal réalisé il y a 1 ans retrouvait une FSH à 31U/l, contrôlé il y a 6 mois à 13 U/L.

Elle a un compagnon et n'a pas de désir de grossesse dans l'immédiat. Que lui prescrivez-vous ?

○ *Contraception oestro-progestative de 2ème génération, en l'absence de contre-indication métabolique et vasculaire car :*

- ✓ *Insuffisance ovarienne fluctuante donc possibilité de grossesse*
- ✓ *Protection osseuse et vasculaire*



La patiente est perdue de vue et revient 8 ans plus tard. Elle a arrêté sa contraception il y a 1 an et a présenté une aménorrhée secondaire. Que recherchez-vous?

- *Interrogatoire : syndrome climatérique*
- *Examen clinique : atrophie vulvo-vaginale*
- *Test au progestatif*

Elle a des bouffées de chaleur. Son test au progestatif est négatif, reconstrôlé au cycle d'après positif.

Elle a un désir de grossesse. Elle n'a pas bénéficié de technique de préservation de sa fertilité. Comment évaluez-vous sa réserve ovarienne?

- *FSH, E2, AMH*
- *Echographie pelvienne pour compte des follicules antraux.*

Collège de Gynécologie CVL



Sa FSH est à 40U/l, son E2 à 15pg/ml, son AMH à 0,8pmol/l. Son CPA retrouve un follicule par ovaire. Quelle(s) est (sont) la (les) alternative(s) possible(s) pour son désir de grossesse ?

- *Don d'ovocytes*
- *Adoption*
- *Réserve ovarienne trop faible pour prise en charge en FIV*
- *Proposer une prise en charge psychologique*

Collège de Gynécologie CVL



Parmi les mécanismes physiopathologiques suivants, le(s)quel(s) est (sont) impliqué(s) dans la survenue de l'IOP ?

- A. *Déplétion primitive du pool de follicules primordiaux*
- B. *Insulinorésistance*
- C. *Atrésie folliculaire accélérée avec épuisement du stock des follicules*
- D. *Blocage de la maturation folliculaire*
- E. *Blocage de la croissance folliculaire terminale*

Collège de Gynécologie CVL



Parmi les mécanismes physiopathologiques suivants, le(s)quel(s) est (sont) impliqué(s) dans la survenue de l'IOP ?

- A. *Déplétion primitive du pool de follicules primordiaux*
- B. *Insulinorésistance*
- C. *Atrésie folliculaire accélérée avec épuisement du stock des follicules*
- D. *Blocage de la maturation folliculaire*
- E. *Blocage de la croissance folliculaire terminale*

Collège de Gynécologie CVL



Femme âgée de 35 ans consulte pour une aménorrhée secondaire depuis 18 mois, survenue à l'arrêt de sa contraception oestro-progestative prise depuis 5 ans.

ATCD gynéco-obstétricaux:

Ménarche à 12 ans, pas de dysménorrhées. Cycles initialement réguliers.

G1P1: grossesse spontanée, Accouchement VB en 2007 puis prise de la COC de 2008 à 2013.

Elle a des bouffées de chaleur et un dosage de FSH à 96 U/L.

Dans ce contexte d'IOP, quelles questions lui posez-vous à visée étiologique ?

- A. *Notion d'IOP familiale*
- B. *Prise de Distilbène chez sa mère*
- C. *Existence d'une anosmie*
- D. *Notion de retard mental chez un ou plusieurs garçons de la famille*
- E. *Exposition à des traitements gonadotoxiques*
- F. *Antécédent personnel de pathologies auto-immunes ou endocriniennes*



Femme âgée de 35 ans consulte pour une aménorrhée secondaire depuis 18 mois, survenue à l'arrêt de sa contraception oestro-progestative prise depuis 5 ans.

ATCD gynéco-obstétricaux:

Ménarche à 12 ans, pas de dysménorrhées. Cycles initialement réguliers.

G1P1: grossesse spontanée, Accouchement VB en 2007 puis prise de la COC de 2008 à 2013.

Elle a des bouffées de chaleur et un dosage de FSH à 96 U/L.

Dans ce contexte d'IOP, quelles questions lui posez-vous à visée étiologique ?

A. Notion d'IOP familiale

B. Prise de Distilbène chez sa mère

C. Existence d'une anosmie

D. Notion de retard mental chez un ou plusieurs garçons de la famille

E. Exposition à des traitements gonadotoxiques

F. Antécédent personnel de pathologies auto-immunes ou endocriniennes



Parmi les propositions suivantes concernant le syndrome de l'X Fragile, lesquelles sont exactes ?

- A. *Le risque d'IOP est plus élevé pour un nombre de répétition de triplets CGG inférieur à 50*
- B. *Le risque d'IOP est plus élevé pour un nombre de répétition de triplets CGG entre 80 et 100*
- C. *Il s'agit de la cause la plus fréquente de retard mental masculin*
- D. *En cas d'IOP, il faut le rechercher systématiquement*
- E. *En cas d'IOP, il faut le rechercher seulement en cas d'antécédent de retard mental chez un garçon de la famille*

Collège de Gynécologie CVL



Parmi les propositions suivantes concernant le syndrome de l'X Fragile, lesquelles sont exactes ?

- A. *Le risque d'IOP est plus élevé pour un nombre de répétition de triplets CGG inférieur à 50*
- B. *Le risque d'IOP est plus élevé pour un nombre de répétition de triplets CGG entre 80 et 100*
- C. *Il s'agit de la cause la plus fréquente de retard mental masculin*
- D. *En cas d'IOP, il faut le rechercher systématiquement*
- E. *En cas d'IOP, il faut le rechercher seulement en cas d'antécédent de retard mental chez un garçon de la famille*

Collège de Gynécologie CVL



Le bilan étiologique auto-immun d'une IOP doit comprendre :

- A. *Une glycémie veineuse à jeûn*
- B. *Un bilan thyroïdien*
- C. *Des anticorps anti-ovaires*
- D. *Des anticorps anti-21hydroxylase (surrénaux)*
- E. *Une recherche de SAPL*

Collège de Gynécologie CVL



Le bilan étiologique auto-immun d'une IOP doit comprendre :

- A. Une glycémie veineuse à jeûn**
- B. Un bilan thyroïdien**
- C. Des anticorps anti-ovaires
- D. Des anticorps anti-21hydroxylase (surrénaliens)**
- E. Une recherche de SAPL

Collège de Gynécologie CVL



En dehors de l'IOP, quelles pathologies fréquemment associées au syndrome de Turner faut-il rechercher ?

- A. *Diabète de type 1*
- B. *Thyroidite*
- C. *Lupus*
- D. *Maladie coeliaque*
- E. *Bicuspidie ou coarctation aortique*

Collège de Gynécologie CVL



En dehors de l'IOP, quelles pathologies fréquemment associées au syndrome de Turner faut-il rechercher ?

- A. *Diabète de type 1*
- B. *Thyroidite*
- C. *Lupus*
- D. *Maladie coeliaque*
- E. *Bicuspidie ou coarctation aortique*

Collège de Gynécologie CVL



Femme âgée de 22 ans consulte pour une spanioménorrhée primaire (cycles tous les 3 mois). Antécédent de maladie de leucémie aiguë myéloïde à l'âge de 8 ans traitée par Busulfan à dose radiomimétique, Endoxan, Cyclosporine, Corticoïdes, Methotrexate puis greffe de moëlle allogénique intra-familiale.

Puberté spontanée avec ménarche à 16 ans.

Un bilan hormonal réalisé il y a 1 an retrouvait une FSH à 39U/l, contrôlé il y a 6 mois à 9 U/L.

Elle a un compagnon et n'a pas de désir de grossesse dans l'immédiat. Quel traitement hormonal est adapté dans ce contexte ?

- A. *Un traitement hormonal substitutif à base d'estradiol per os*
- B. *Un traitement hormonal substitutif à base d'estradiol percutané*
- C. *Un traitement par progestatif 10 jours par mois*
- D. *Contraception oestro-progestative de 2ème génération*
- E. *Contraception microprogestative*



Femme âgée de 22 ans consulte pour une spanioménorrhée primaire (cycles tous les 3 mois). Antécédent de maladie de leucémie aiguë myéloïde à l'âge de 8 ans traitée par Busulfan à dose radiomimétique, Endoxan, Cyclosporine, Corticoïdes, Methotrexate puis greffe de moëlle allogénique intra-familiale.

Puberté spontanée avec ménarche à 16 ans.

Un bilan hormonal réalisé il y a 1 an retrouvait une FSH à 39U/l, contrôlé il y a 6 mois à 9 U/L.

Elle a un compagnon et n'a pas de désir de grossesse dans l'immédiat. Quel traitement hormonal est adapté dans ce contexte ?

- A. *Un traitement hormonal substitutif à base d'estradiol per os*
- B. *Un traitement hormonal substitutif à base d'estradiol percutané*
- C. *Un traitement par progestatif 10 jours par mois*
- D. **Contraception oestro-progestative de 2ème génération**
- E. *Contraception microprogestative*



Parmi les syndrômes suivants, lesquels sont associés à une IOP ?

- A. *Syndrôme BPES (blépharophimosis-épicanthus-ptosis)*
- B. *Syndrôme de Sheehan*
- C. *Syndrôme de Turner*
- D. *Syndrôme de Kallmann de Morsier*
- E. *Syndrôme de l'X fragile*

Collège de Gynécologie CVL



Parmi les syndrômes suivants, lesquels sont associés à une IOP ?

- A. *Syndrôme BPES (blépharophimosis-épicanthus-ptosis)*
- B. *Syndrôme de Sheehan*
- C. *Syndrôme de Turner*
- D. *Syndrôme de Kallmann de Morsier*
- E. *Syndrôme de l'X fragile*

Collège de Gynécologie CVL



Parmi les chimiothérapies suivantes, lesquelles ont une haute toxicité gonadique ?

- A. 5FU
- B. Cyclophosphamide
- C. Busulfan
- D. Methotrexate
- E. Bléomycine

Collège de Gynécologie CVL



Parmi les chimiothérapies suivantes, lesquelles ont une haute toxicité gonadique ?

A. 5FU

B. Cyclophosphamide

C. Busulfan

D. Methotrexate

E. Bléomycine

Collège de Gynécologie CVL