

PREMUTATION CHEZ LA FEMME ET INSUFFISANCE OVARIENNE PRECOCE

Anne Bachelot

Endocrinologie et Médecine de la Reproduction

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière



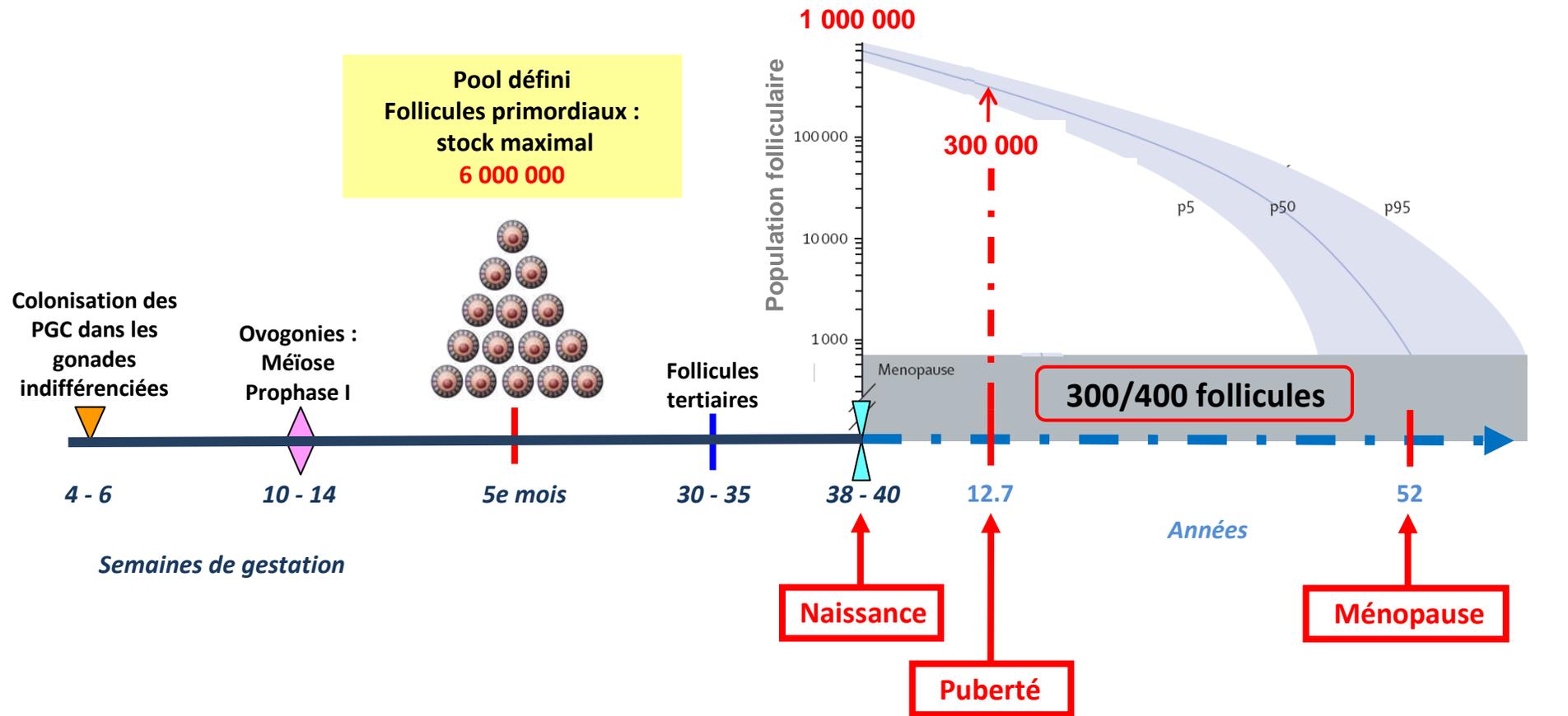
ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

Centre de Référence
des Maladies
Endocriniennes Rares
de la Croissance



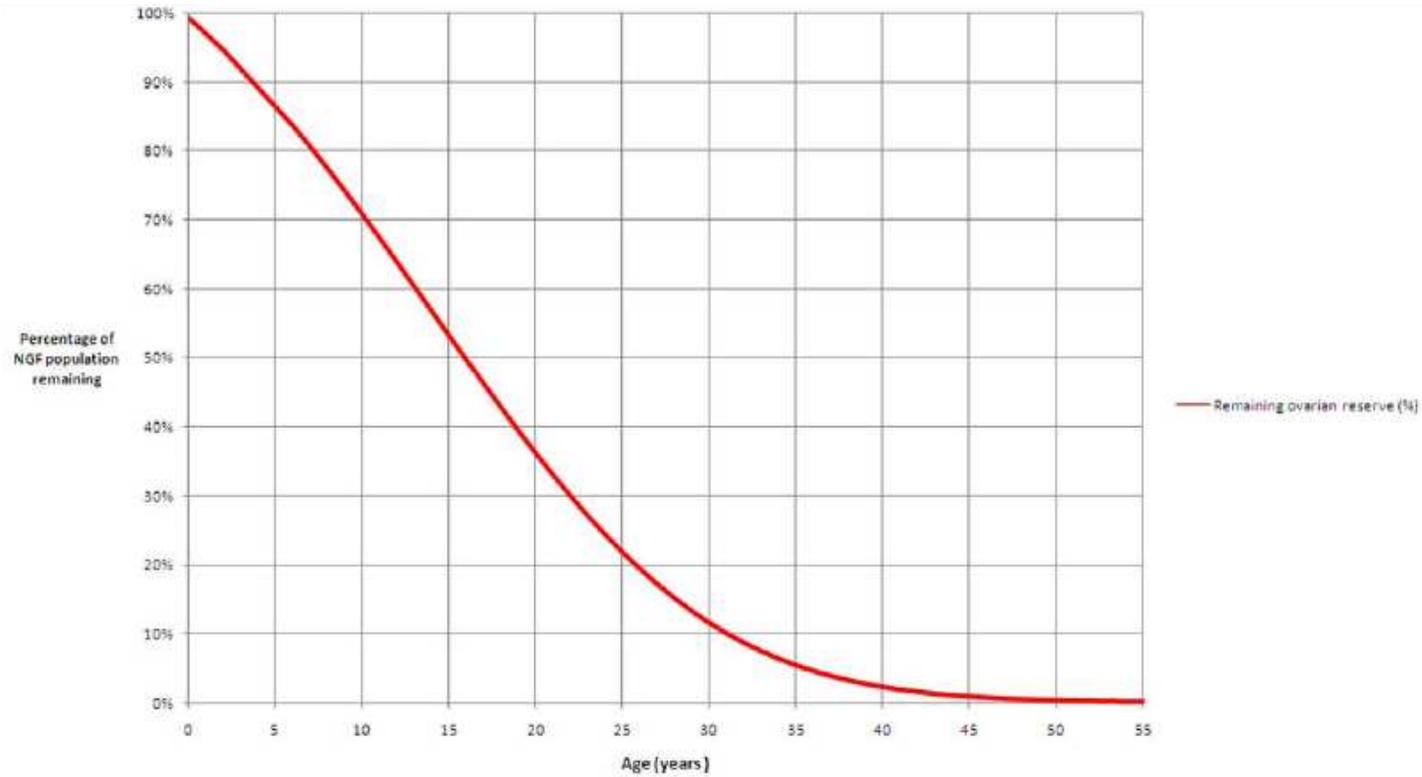
UPMC
PARIS UNIVERSITAS

Stock folliculaire



Adapté de De Vos et al, Lancet 2010

Réserve ovarienne en fonction de l'âge



12% 3%

FMR1 et fonction de reproduction chez la femme

Années 1990

Études femmes de famille X fragile

- **Troubles cycle menstruel**
- **Ménopauses avancées**
- **Insuffisances ovariennes précoces**

*Turner G Lancet 1994
Schwartz ce am j med genet 1994
Partington Am J Med Genet 1996*

Insuffisance Ovarienne Prématurée (IOP)

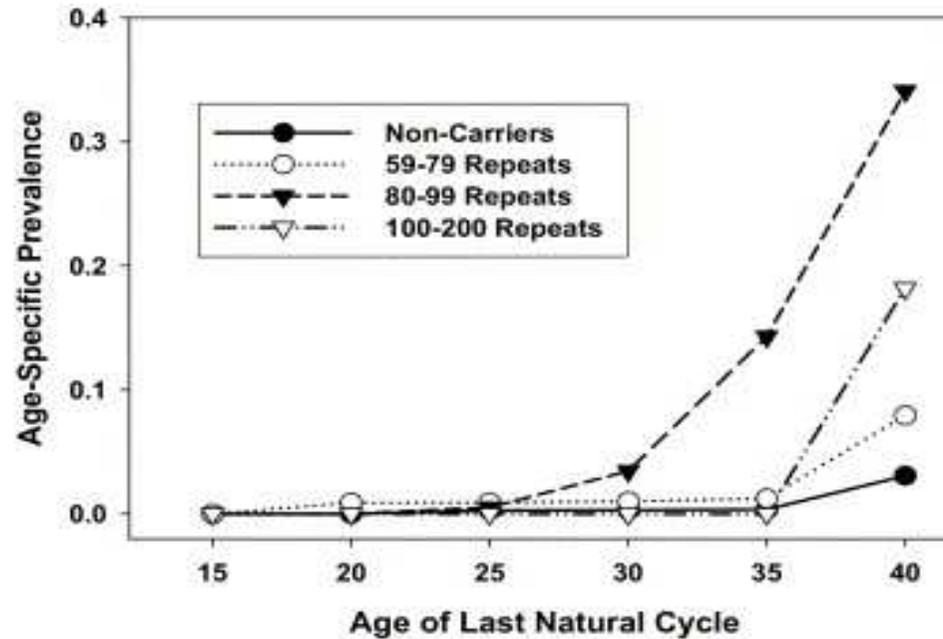
- **OMS** : Cessation permanente de la menstruation résultant de la perte de l'activité folliculaire ovarienne

- **Caractérisée par** :
 - ✓ Femme < 40 ans
 - ✓ Aménorrhée > 4 mois
 - ✓ Hypogonadisme hypergonadotrophique (FSH > 30 UI/L)
Beck-Peccoz, Orphanet,2006

- **Incidence** : # 1% *Coulam CB et al, Obstet Gynecol, 1986*

- **Etiologie le plus souvent inconnue**

FMR1 et IOP



- ✓ 13-26% des femmes prémutées ont une IOP
- ✓ Pas d'IOP chez les femmes mutées
- ✓ Fonction nombre triplets CGG
- ✓ Fonction âge
 - ✓ 3% avant 29 ans
 - ✓ 1.4% avant 18 ans

Allingham-hawkins am j med genet 1999

Uzielli ml am j med genet 1999

Murray a eur j hum genet 2000

Bretherick, Fertil Steril 2005

FMR1 et IOP

Études femmes prématurées

Auto déclaration

Pas bilan hormonal au dg

- ▶ Incidence IOP 12.9% (12/93)
- ▶ Pas de différence en fonction origine parentale

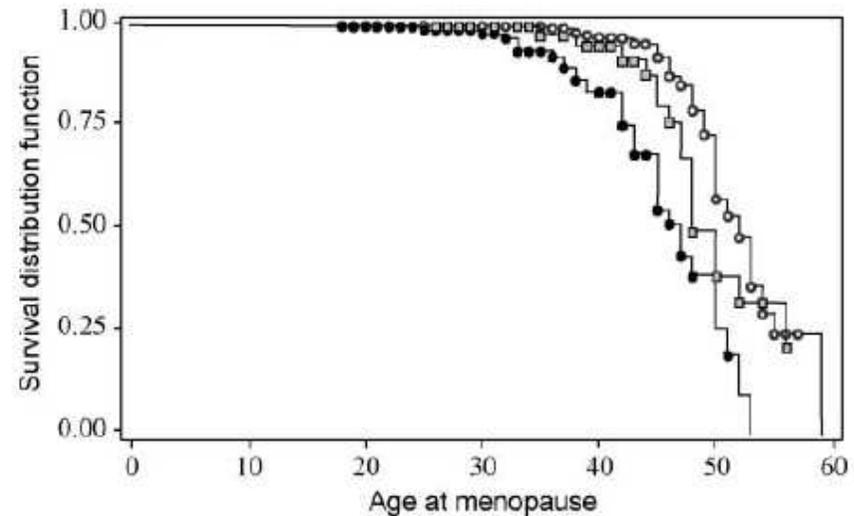


Table III. Association of *FMR1* repeat size with premature ovarian failure (POF) and early menopause (EM)

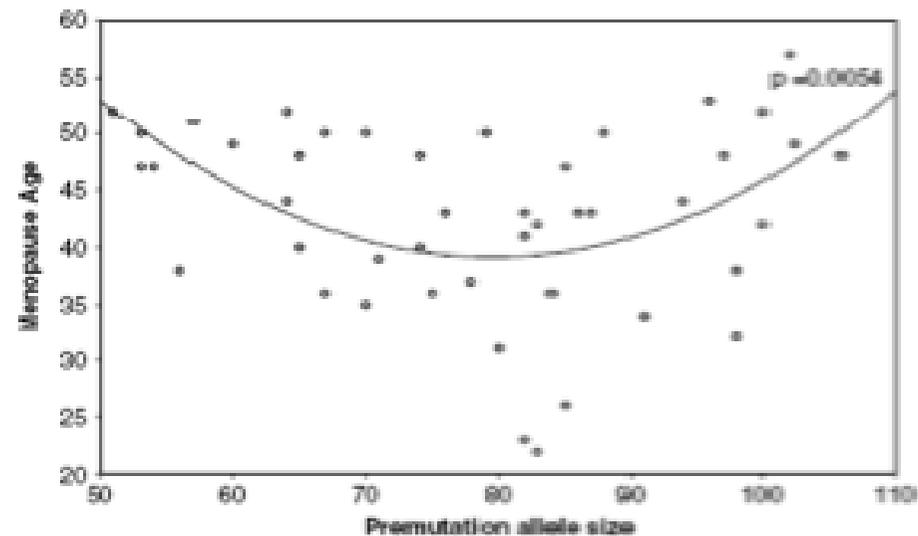
	Non-carrier		Premutation		
	Common ≤40	Intermediate 41–58	Low 59–79	Medium 80–99	High ≥100
POF prevalence (%) (n = 250 aged ≥40 years)	0.9 (1/112)	2.2 (1/45)	5.9 (2/34)	18.6 (8/43)	12.5 (2/16)
OR (95% CI)	Referent group	2.51 ^a (0.15–41.24)	6.93 ^a (0.63–75.94)	25.27 ^a (3.06–209.00)	16.37 ^a (1.49–179.85)
EM prevalence (%) (n = 174 aged ≥45 years)	3.4 (3/86)	3.0 (1/33)	13.4 (3/23)	30.8 (8/26)	33.3 (2/6)
OR (95% CI)	Referent group	0.90 (0.09–8.92)	5.82 (0.98–34.70)	26.95 (3.25–221.67)	31.33 (2.55–285.06)

FMR1 et IOP

Relation entre nb de répétitions / survenue d'une IOP

45 femmes prémutées

- ▶ répartition âge
- ▶ auto déclaration âge ménopause



▶ Non linéaire

Figure 1 Relationship between menopause age and CCG repeat size.

Conséquences de l'IOP

- ◆ **A court terme**
 - **Manifestations vaso-motrices: bouffées de chaleur (75%)**
 - **Manifestations psychologiques**
 - **Qualité de vie**

- ◆ **A moyen terme**
 - **Atrophie uro-génitale: dyspareunie, baisse de libido**

- ◆ **A long terme**
 - **Ostéoporose**
 - **Augmentation risque cardio-vasculaire**

Retentissement de l'IOP

Osseuses

Gynécologiques

**Carence
oestrogénique**

**Cardio-
vasculaires**

Psychologiques

Retentissement de l'IOP

Traitement Hormonal Substitutif (THS)

- Prévenir les effets liés à la carence oestrogénique
- Apports d'estrogènes à visée substitutive
- Bénéfice immédiat sur la sexualité
- Impact osseux:
 - ❖ Prévention de l'ostéopénie voir de l'ostéoporose
 - ❖ Importance de la correction des facteurs de risque acquis d'ostéoporose
- Impact cardio-vasculaire probable
- Données rassurantes sur le risque néoplasique

IOP ≠ ménopause

Reprise possible de la fonction ovarienne: Nelson et al, JCEM 1994

Étude sur la reprise ovarienne parue en 2010

Incidence des Grossesses : 4,2 %

- 15 Femmes
 - 21 Grossesses
 - 15 Accouchements
 - 16 enfants
- Délai d'obtention moyen 16 Mois +/- 20 mois
 - 50% en l'absence de tout traitement
 - 30% sous THS

IOP ≠ ménopause précoce

Auteur	N	AI	All	Cas fluctuants	Nb Grossesses	Taux de grossesses
Rebar 1982	26	10	16	5	1/16	6%
Kreiner 1988	86	23	63		7/63	11%
Taylor 1996	37	1	36		5	14.4%
Letur 2004	518				27	5%
Bachelot 2009	272				10	3.6%
Bidet 2011	358	77	281	86	21	4.2%

FMR1 et âge de la ménopause

Age ménopause

Auto déclaration

Ménopause entre 40-45 ans

Table III. Association of *FMRI* repeat size with premature ovarian failure (POF) and early menopause (EM)

	Non-carrier		Premutation		
	Common ≤40	Intermediate 41–58	Low 59–79	Medium 80–99	High ≥100
POF prevalence (%) (<i>n</i> = 250 aged ≥40 years)	0.9 (1/112)	2.2 (1/45)	5.9 (2/34)	18.6 (8/43)	12.5 (2/16)
OR (95% CI)	Referent group	2.51 ^a (0.15–41.24)	6.93 ^a (0.63–75.94)	25.27 ^a (3.06–209.00)	16.37 ^a (1.49–179.85)
EM prevalence (%) (<i>n</i> = 174 aged ≥45 years)	3.4 (3/86)	3.0 (1/33)	13.4 (3/23)	30.8 (8/26)	33.3 (2/6)
OR (95% CI)	Referent group	0.90 (0.09–8.92)	5.82 (0.98–34.70)	26.95 (3.25–221.67)	31.33 (2.55–285.06)

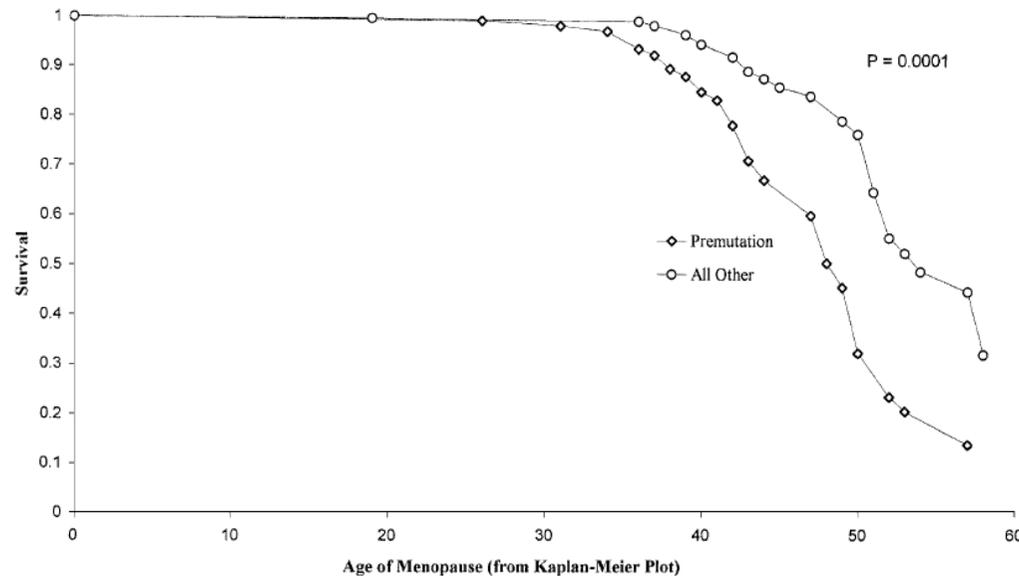
Sullivan AK Hum Reprod 2005

► Avance âge ménopause

FMR1 et âge ménopause

352 femmes étudiées

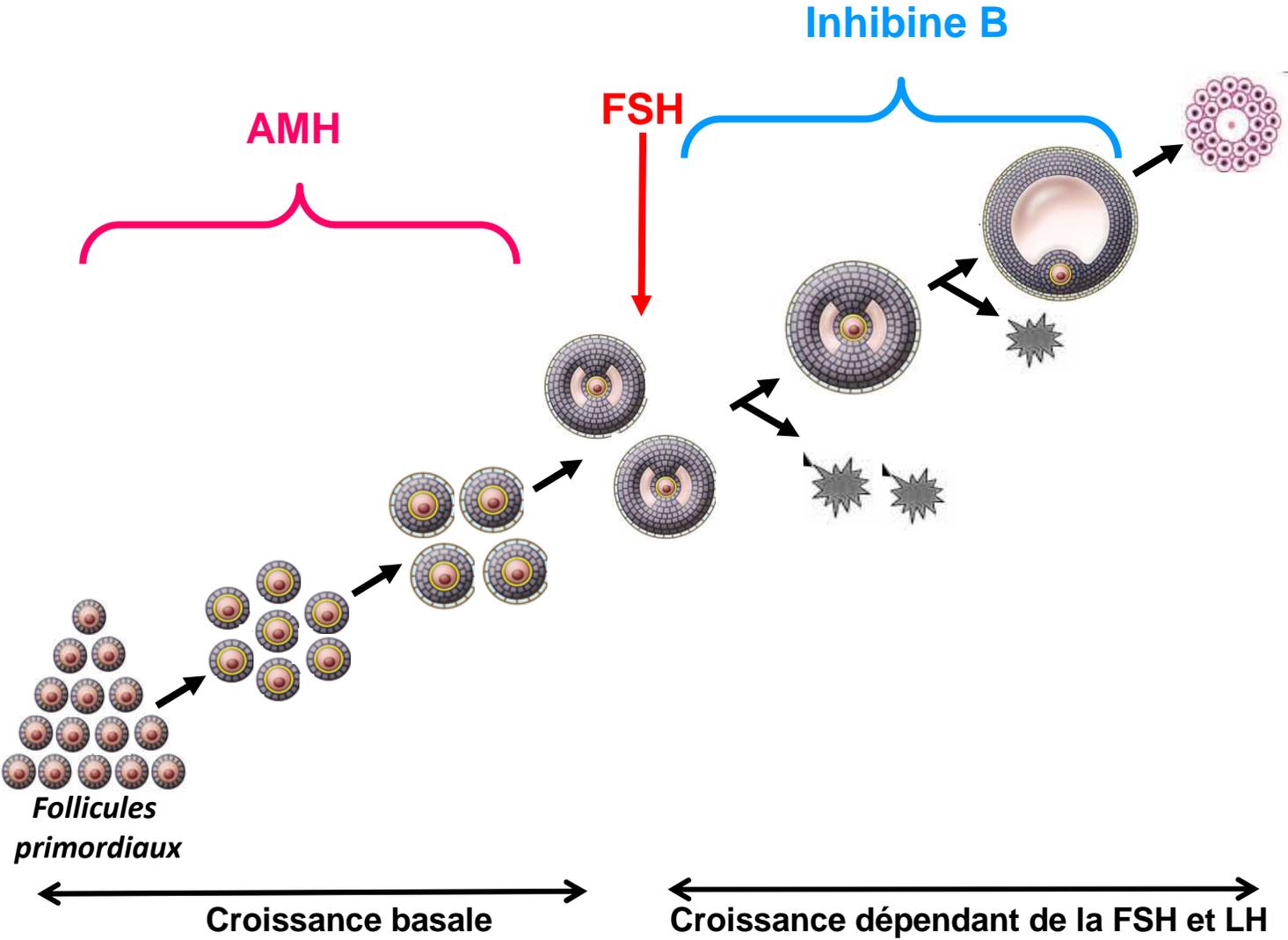
- ✓ 31 avec mutation complète
- ✓ 116 avec prémutations
- ✓ 205 contrôles (parents au premier ou second degré)



Décalage de 5 ans de la survenue de la ménopause (49 vs 54 ans)

Murray A Eur J Hum Genet 2000

FMR1 et cycle menstruel



Adapté de McGee and Hsueh, Endoc Rev 2000

FMR1 et cycle menstruel

- **59-100 répétitions :**
 - **+ souvent cycles courts (<27 jours)**
 - **cycles irréguliers (>6 semaines)**
 - **+ souvent consultation pour infertilité**

FMR1 et cycle menstruel

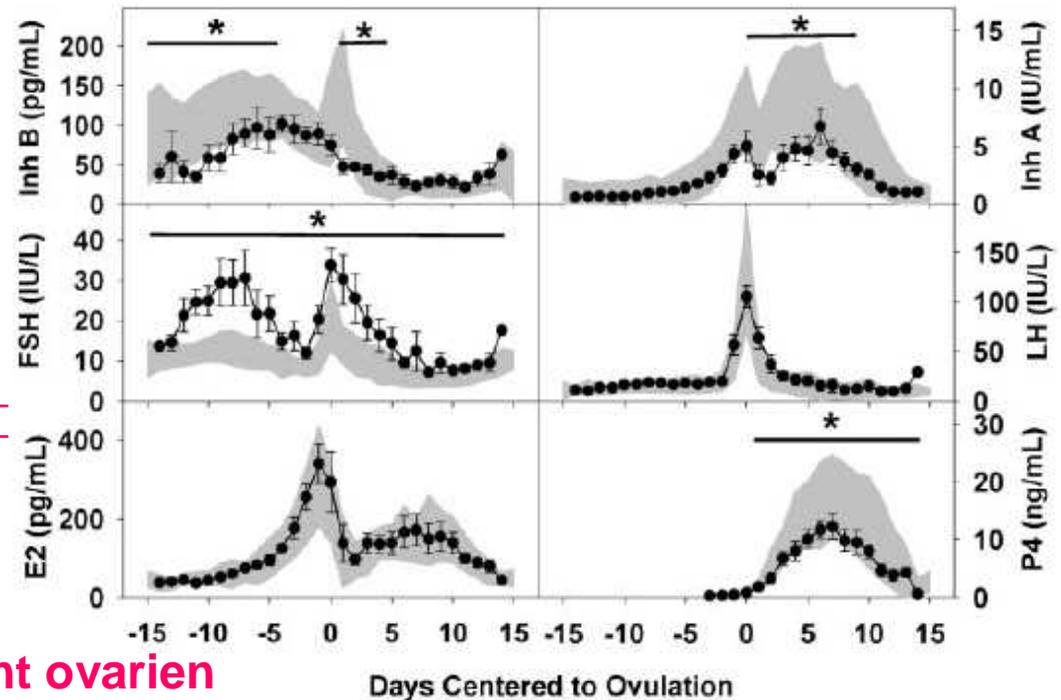
11 patientes prémutées (24-41 ans) ayant des cycles entre 21 et 35 jours

22 sujets contrôles appariées sur l'âge (pas de PCR...)

Bilan hormonal quotidien au cours d'un cycle ovulatoire

TABLE 1. Cycle characteristics in fragile X premutation carriers and regularly cycling women^a

	Fragile X premutation carriers (n = 11)	Age-matched controls (n = 22)
Total cycle length (d)	26.1 ± 1.0	28.2 ± 0.4 ^b
Follicular phase length (d)	12.9 ± 0.8	14.5 ± 0.4 ^b
Luteal phase length (d)	13.2 ± 0.5	13.7 ± 0.3
Dominant follicles	1 (n = 4)	1 (n = 21)



↗ FSH et Inhibine B : vieillissement ovarien

↘ Marqueurs phase lutéale

Pas de corrélation FSH/nb triplets

Welt CK JCE&M 2004

Hundscheid RDL Hum Reprod 2001

FMR1 et réserve ovarienne

FSH

Table I. Median FSH values (mIU/ml), range and sample size by age group and fragile X mental retardation (*FMR1*) gene CGG repeat size group.

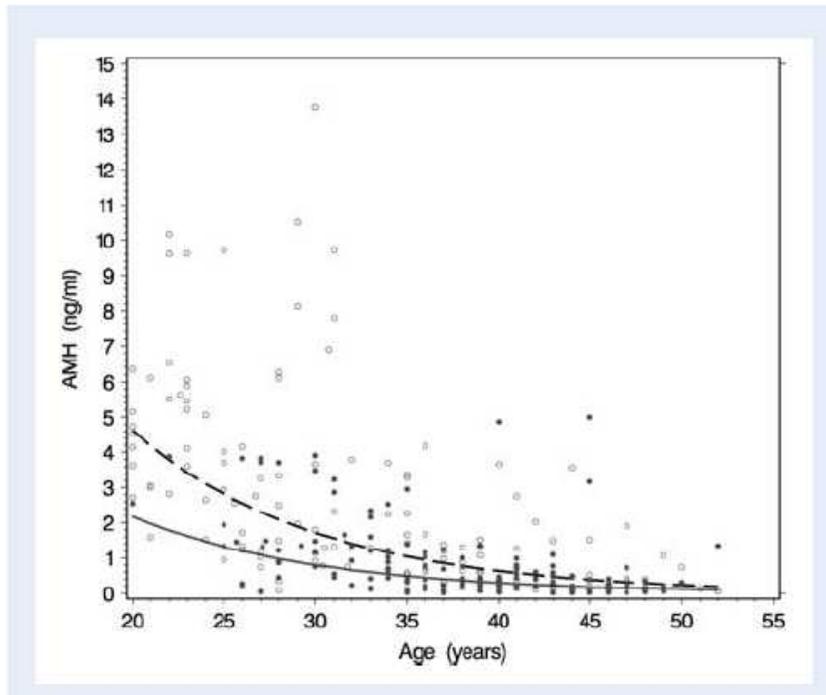
	Age (years)	<70 Repeats	≥70 Repeats	P-value
All women	18–30	5.20	6.65	0.089
		0.2–39.8 <i>n</i> = 67	0.6–10.4 <i>n</i> = 14	
	31–40	6.45	10.35	0.001
	41–50	2.1–13.4 <i>n</i> = 30	5.2–38.1 <i>n</i> = 16	0.261
		10.60	9.00	
	3.0–38.2 <i>n</i> = 33	3.0–84.0 <i>n</i> = 18		
Excluding women on hormone treatment	18–30	5.70	6.48	0.170
		1.7–10.2 <i>n</i> = 33	3.4–10.4 <i>n</i> = 7	
	31–40	6.45	11.26	0.001
	41–50	4.0–12.5 <i>n</i> = 20	5.2–37.0 <i>n</i> = 11	0.241
		10.0	8.60	
	3.6–38.2 <i>n</i> = 25	3.4–22.2 <i>n</i> = 11		

AMH

Table II. Median anti-Müllerian hormone values (ng/ml), range and sample size by age group and *FMR1* gene repeat size group.

	Age (years)	<70 repeats	≥70 repeats	P-value
All women	18–30	3.78	1.21	0.002
		0.2–10.2 <i>n</i> = 41	0–4.2 <i>n</i> = 10	
	31–40	1.60	0.52	0.006
	41–50	0.6–11.5 <i>n</i> = 15	0–3.1 <i>n</i> = 15	0.020
		0.23	0	
	0–4.5 <i>n</i> = 19	0–0.67 <i>n</i> = 15		
Excluding women on hormone treatment	18–30	3.77	3.53	0.243
		1.5–9.1 <i>n</i> = 15	1.1–3.9 <i>n</i> = 3	
	31–40	1.76	0.52	0.015
	41–50	0.8–8.1 <i>n</i> = 9	0–2.9 <i>n</i> = 9	0.089
		0.37	0.10	
	0–4.5 <i>n</i> = 12	0–0.67 <i>n</i> = 8		

FMR1 et réserve ovarienne



Étude longitudinale

- Valeurs d'AMH étaient en moyenne 46% inférieures
- Effet âge identique (\searrow 10%/an à partir 18 ans)

FMR1 et IO occulte

IO occulte : femmes avec baisse réserve ovarienne mais cycles réguliers

Welt 2007

➤ **535 Femmes <42 ans, cycles réguliers avec IO occulte**

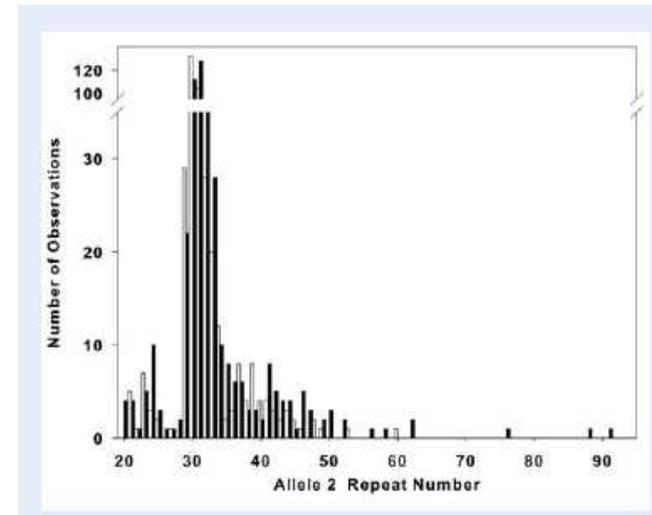
521 femmes contrôles, infertiles mais pas de IO occulte

Karimov et al Hum Reprod 2011

FMR1 et IO occulte

Table II Prevalence of the *FMR1* premutation and intermediate allele in women with POI and in controls^a.

	Women with POI	Controls	χ^2 P-value
Premutation (55–200 repeats)	7/535 (1.3%)	1/521 (0.19%)	0.036
Intermediate (45–54 repeats)	17/535 (3.2%)	7/521 (1.3%)	0.046



A tester systématiquement ?

Karimov et al Hum Reprod 2011

Mécanisme de l'atteinte ovarienne ?

Expression FMRP

- Foetus féminin

Exprimée dans cellules germinales de l'ovaire foetal

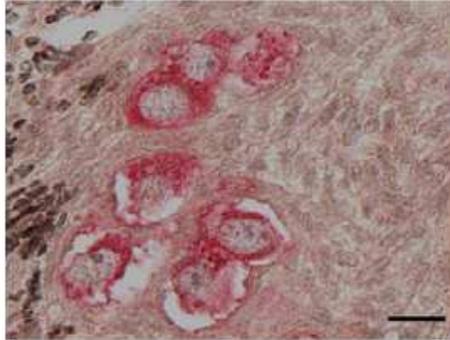
Pas d'expression au sein des cellules de la granulosa

- Expression messenger au sein cellules de la granulosa follicules croissance

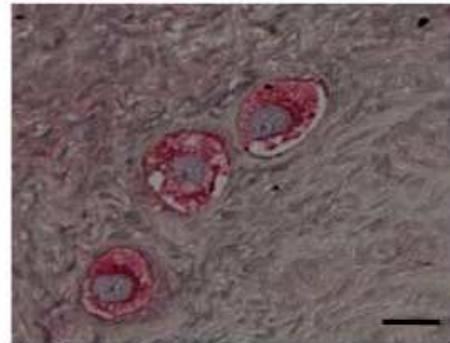
*Rife M Am J Med Genet 2004
De Caro J Ann NY Acad Sci 2008
Schuettler Hum Reprod 2011*

Mécanisme de l'atteinte ovarienne ?

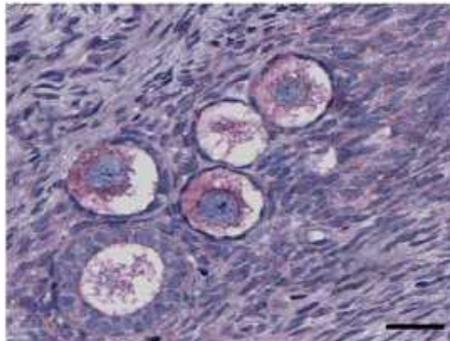
FMRP expression in granulosa cells



5 months



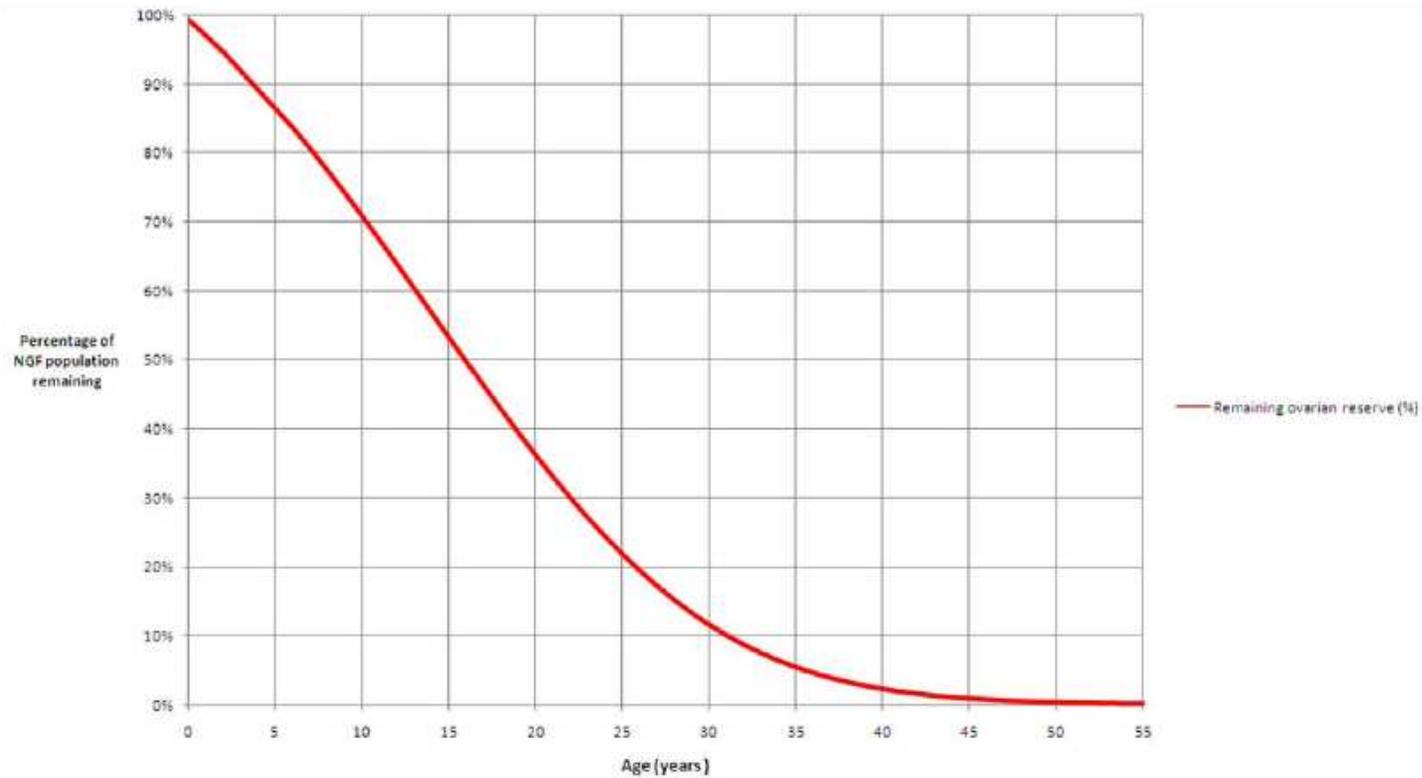
10 years



19 years

**Expression prédominante FMRP
dans cellules de la granulosa
follicules primaires**

Mécanisme de l'atteinte ovarienne ?



12% 3%

Wallace WH et al Plos One 2010

CONCLUSION

- **Prémutation FMR1**
 - **Risque d'insuffisance ovarienne précoce**
 - **Risque d'insuffisance ovarienne occulte**
 - **A évaluer sur des études longitudinales associant des paramètres cliniques + marqueurs de la réserve ovarienne**
- **Continuum avec vieillissement précoce fonction ovarienne**
 - **Dépistage ? Marqueurs?**
- **Préservation fertilité**
 - **Quelles patientes?**

FMR1 et IOP

Méthodologie

Étude au niveau national : Aude Brac à Lyon et Frédérique Albarel à Marseille

Interrogatoire et examen clinique : mise en place d'un questionnaire type -

Bilan biologique (3^e et le 6^e jour) : FSH, LH, estradiol, AMH, inhibine B

Échographie pelvienne en début de cycle avec compte des follicules antraux

Nb patientes : 60/an – soutien association

Centre de Référence
des Maladies
Endocriniennes Rares
de la Croissance

Moyens



Soutien du TEC du centre de référence IOP

Aide financière et logistique de l'association Le Goeland

anne.bachelot@psl.aphp.fr