

Insuffisance ovarienne prématurée : Formes familiales

Investigateurs Principaux

Pr Sophie Christin-Maitre, service d'Endocrinologie. Hôpital Saint Antoine. Paris.

Pr Philippe Touraine, service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction. GH La Pitié-Salpêtrière. Paris. Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la croissance.

PHRC national 2008 et GIS Maladies rares

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est un syndrome rare observé chez la femme de moins de 40 ans qui induit une carence en oestrogènes et aboutit le plus souvent à une infertilité définitive. Les étiologies des IOP restent inconnues dans plus de 85% des cas. Il existe environ 5% de cas familiaux. A ce jour les 2 coordinateurs principaux ont la collection la plus importante sur le plan international, qui regroupe plus de 600 patientes. Leurs 2 équipes sont membres du *Centre des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance, labellisé en 2005*, qui intègre l'IOP. La première stratégie de recherche a été une analyse des « gènes candidats ». Grâce aux financements d'un PHRC régional en 2001 et du GIS-Maladies rares en 2003, des anomalies moléculaires de gènes impliqués dans la maturation folliculaire et le développement de l'ovaire (*RFSH*, *FOXL2*, *GDF9*, *BMP15*, *Xfra*), ainsi que des anomalies du chromosome X, ont été caractérisées (délétions et translocations). Après cette première stratégie de type « analyse de gènes candidats », il a été décidé de s'orienter vers une étude des cas familiaux d'IOP. Ainsi, une région du génome, localisée sur le bras long du chromosome 7, a été identifiée dans 6 familles sur 12 avec un pic de lod score de 3.85 en 7q 21-22.

• Objectifs

Principal : Recruter, phénotyper et génotyper 20 nouvelles familles avec au moins 2 sujets avec une IOP non syndromique pour identifier de nouveaux loci en utilisant une de type single nucleotide polymorphism (SNPs) en collaboration avec le Laboratoire de Génétique Médicale de l'Hôpital Trousseau.

Secondaires : Analyser des gènes candidats chez des patientes avec une IOP, préalablement correctement phénotypées et analyser ces gènes dans une population de femmes contrôles. Améliorer le conseil génétique des familles avec IOP

• Critère d'évaluation

Analyse de différentes régions du génome avec un panel de marqueurs polymorphes (SNP)

• Résultats Attendus

Confirmation sur de nouvelles familles d'une région de prédisposition à l'IOP située sur le chromosome 7.

Identification de nouveaux loci de prédisposition à l'IOP

Identification dans les régions de prédisposition des gènes potentiellement impliqués dans l'IOP et des anomalies moléculaires signant leur implication dans cette pathologie

• Perspectives

Etablir une corrélation entre le génotype et le phénotype des patientes atteintes d'IOP, par rapport aux femmes contrôles. Etablir des tests diagnostiques et améliorer le conseil génétique au sein des familles comportant un sujet atteint. Si des mutations de gènes sont identifiées, les introduire dans des systèmes modèles comme la levure ou la souris, pour approfondir les études fonctionnelles de ces gènes. Développer des collaborations avec les centres qui travaillent actuellement sur des modèles animaux d'IOP (INRA, Inserm) pour aider à mieux comprendre les voies de régulation de la maturation folliculaire. Accroître la connaissance de la physiologie ovarienne dans l'espèce humaine mais aussi identifier de nouvelles pistes dans les traitements de l'infertilité, voire de nouvelles cibles potentielles en contraception.