

# Préservation de la fertilité en cas d'une pré-mutation du gène FMR1: mini-série de 6 cas



C. Sonigo\*<sup>a</sup> (Dr), C. Vinolas<sup>a</sup> (Mlle), H. Gronier<sup>a</sup> (Dr), J. Benard<sup>a</sup> (Dr), A. Benoit<sup>a</sup> (Mlle), N. Sermondade<sup>b</sup> (Dr), M. Grynberg<sup>a</sup> (Pr)

<sup>a</sup> Service de Médecine de la Reproduction, Hôpital Jean Verdier, APHP, Bondy, FRANCE ;

<sup>b</sup> Service d'histologie-embryologie-cytogénétique-BDR-CECOS, Hôpital Jean Verdier, APHP, Bondy, FRANCE



## INTRODUCTION

### Préservation de la fertilité (PF)

- Initialement développée pour les patientes atteintes de cancer devant recevoir un traitement potentiellement délétère pour la fonction ovarienne
- Elargissement des indications à toutes femmes dont la « fertilité risque d'être prématurément altérée »
- Différentes techniques de PF disponibles, à adapter en fonction de l'âge, de la réserve ovarienne, de la pathologie
- La vitrification d'ovocytes matures ou d'embryons après stimulation de l'ovulation est la technique de référence

➔ Une prémutation FMR1 est une indication de PF

### Pré-mutation du gène FMR1

- Gène Fragile X Mental Retardation 1 (FMR1)
  - Situé sur le chromosome X (Xq27.3)
  - Contient une zone de répétition de triplets CGG dans sa région 5' non transcrite, dont le nombre est normalement compris entre 6 et 40
- Prémutation FMR1 (nombre de triplets CGG compris entre 60 et 199)
  - Principale cause génétique d'une insuffisance ovarienne prématurée (IOP)
  - Prévalence de l'IOP estimée entre 13 et 26 %
  - Risque d'IOP corrélé au nombre de triplets CGG (maximal entre 80 et 99)
- Mutation FMR1 (plus de 200 triplets CGG)
  - Première cause de retard mental génétique chez le garçon

➔ Une prémutation FMR1 est une indication de Diagnostic pré-implantatoire ou pré natal (DPI, DPN)

## OBSERVATION

- **Patientes**
  - 6 patientes adressées pour PF
  - Âge entre 20 et 36 ans
  - Pré-mutation FMR1
  - Diagnostic de la prémutation : histoire familiale d'IOP ou de retard mental chez un garçon
- **Méthode**
  - Vitrification d'ovocytes matures après stimulation de l'ovulation
  - Protocole antagoniste
- **Résultats**
  - 1 à 3 cycles de stimulation par patiente
  - Dose de départ :  $313,6 \pm 45,2$  UI de FSH recombinante
  - Durée de la stimulation :  $11,4 \pm 1,4$  jours
  - Dose totale de FSH recombinante :  $3777,3 \pm 825,0$  UI
  - 0 à 14 ovocytes matures congelés par cycle (moyenne:  $7.7 \pm 4.0$  ovocytes)
  - 0 à 24 ovocytes matures congelés au total (moyenne:  $12.8 \pm 9.6$  ovocytes)

Patientes	Nombre de triplets CGG	Age (années)	Cycles	CFA	AMH (ng/ml)	Technique de PF réalisée	Nombre total d'ovocytes matures congelés
1	97	26	Réguliers	22	2,7	2 stimulations	24
2	85	28	Réguliers	9	1,3	1 stimulation	4
3	99	20	Courts	7	1,0	2 stimulations	0
4	80	25	Aménorrhée	9	1,3	3 stimulations	20
5	92	36	Réguliers	15	2,4	2 stimulations	19
6	100	29	Réguliers	8	0,9	1 stimulation	10
<b>Moyenne ± ET</b>		<b>27.3 ±5.3</b>		<b>11.6 ±5.8</b>	<b>1.4 ±0.7</b>	<b>1.8 ±0.7</b>	<b>12.8 ±9.6</b>

## DISCUSSION

Le nombre d'ovocytes matures congelés nécessaires pour offrir aux patientes le maximum de chances de grossesse en transmettant leur patrimoine génétique, est un enjeu majeur en PF.

Dans le cadre de la FIV conventionnelle, il a été estimé que le nombre optimal d'ovocytes matures nécessaires à l'obtention d'un grossesse était entre 8 et 15 (1).

Par ailleurs, selon une étude récente, la probabilité de grossesse est corrélée à l'âge et au nombre d'ovocytes matures recueillis avec une moyenne de  $22.53 \pm 1.55$  ovocytes matures pour obtenir une naissance vivante entre 23 et 37 ans. Chaque ovocyte mature semblerait donner une chance de naissance de 4,47% avant l'âge de 37 ans (2).

Enfin, il a été estimé qu'il était nécessaire de vitrifier plus de 8 ovocytes matures avant l'âge de 38 ans afin d'augmenter les chances de grossesse, la vitrification de 8 ovocytes aboutissant à un taux de naissance vivante de 46,4% après réchauffement et technique d'ICSI (3).

Cependant, ces données concernent des patientes infertiles et nous ne connaissons pas, à l'heure actuelle, le nombre d'ovocytes optimal à congeler dans le cadre de la PF, puisque la très grande majorité des patientes ayant bénéficié d'une technique de PF ne présente pas encore de désir de grossesse

(1) Sunkara et al, Hum Reprod Oxf Engl, 2011  
 (2) Stoop D et al, Hum Reprod Oxf Engl, 2012  
 (3) Rienzi L et al, Hum Reprod Oxf Engl, 2012

La vitrification d'ovocytes matures après stimulation de l'ovulation permet, à distance, la réalisation d'un DPI sur les embryons issus de ces ovocytes congelés.

Cette question devra être abordée dès la première consultation, après avoir expliqué les mécanismes de transmission de la prémutation et ses conséquences pour la descendance, en particulier le risque de syndrome de l'X fragile chez les garçons. En effet, lorsque la prémutation est transmise par une femme, elle tend à augmenter de taille et risque alors de se transformer en mutation complète.

La mutation complète entraîne la perte de la protéine et est responsable du syndrome de l'X fragile, première cause de retard mental héréditaire chez les garçons.

Les femmes mutées sont asymptomatiques ou, dans la moitié des cas, porteuses d'un retard mental peu sévère. Elles semblent protégées par un mécanisme d'inactivation du chromosome X.

A ce jour, aucune patiente ayant réalisé une congélation ovocytaire pour prémutation FMR1 dans notre centre n'a demandé la réutilisation de ses ovocytes.

Lorsque cette situation se présentera, si la patiente souhaite réaliser un DPI, le couple sera adressé à un centre pratiquant le DPI, où auront lieu la fécondation par ICSI des ovocytes congelés et l'analyse génétique.

## CONCLUSION

La réalisation de **plusieurs cycles de stimulation** est souhaitable chez ces patientes, afin de congeler **le plus grand nombre d'ovocytes** et de leur offrir ainsi de réelles chances de grossesse. Ces cycles itératifs sont aisément réalisables dans ces situations, puisque la PF est réalisée hors du cadre de l'urgence.

Par ailleurs, **l'âge et la sévérité de l'atteinte ovarienne** au moment de la PF étant deux facteurs primordiaux quant aux chances de futures grossesses, ces patientes devraient être adressées à un centre de PF dès le diagnostic afin de les informer des techniques de PF disponibles et, dès que possible, d'établir avec elles la meilleure stratégie à adopter, en fonction de leur âge et de leur RO.

Enfin, la notion de **DPI et de DPN** doit être abordée rapidement.