

# Insuffisance ovarienne prématurée chez une patiente atteinte d'un Xeroderma Pigmentosum



Pihan-Le Bars F.<sup>1</sup>, Jagot M.<sup>2</sup>, Sonnet E.<sup>2</sup>, Lesven S.<sup>2</sup>, Kerlan V.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Service d'Endocrinologie, CHU de Rennes ; <sup>2</sup>Service d'Endocrinologie, CHU de Brest



## Introduction

Le Xeroderma Pigmentosum (XP) est une dermatose génétique rare (prévalence 1 à 4/10<sup>6</sup>), de transmission autosomique récessive, caractérisée par une sensibilité excessive au rayonnement ultraviolet, entraînant un risque majeur de cancer cutané. Le XP est dû à des mutations de gènes impliqués dans la réparation de

l'ADN. Plusieurs groupes de XP sont décrits selon le gène atteint: XP classique par mutation des gènes *XP A* à *G* du système NER (Nucleotide Excision Repair) et XP variant par mutation du gène *XP-V* codant pour une ADN polymérase qui permet la réplication de l'ADN endommagé.

## Cas clinique

Mme Maëva C., née le 26/04/1984 (30 ans), présente un XP diagnostiqué à l'âge de 3 ans, responsable de plusieurs carcinomes basocellulaires et épidermoïdes traités par exérèse.

Elle consulte pour une aménorrhée secondaire.

Elle a eu ses premières règles à l'âge de 13 ans, ses cycles ont ensuite été réguliers jusqu'à l'âge de 25 ans. En 2009, une oligospanioménorrhée est apparue, suivie d'une aménorrhée secondaire accompagnée de bouffées de chaleur à partir de septembre 2010.

Les explorations suivantes ont été réalisées :

### • Bilan hormonal

	Patiente	Norme
Estradiol, pg/ml	60	40-100
FSH, U/l	<b>36,5</b>	3-7
LH, U/l	<b>21,0</b>	3-8
Testostérone, ng/ml	0,19	< 0,6
Progestérone, ng/ml	0,6	< 2
Inhibine B, pg/ml	<b>25</b>	60-125
AMH, pM/l	<b>&lt; 1</b>	14-48
Prolactine, ng/ml	20,0	< 20
Delta 4, ng/ml	1,2	0,45-2
S DHEA, ng/ml	595	35-4000

On observe une élévation des gonadotrophines, avec une AMH et une inhibine B basses témoignant d'un défaut de réserve ovarienne et de folliculogénèse.

### • Imagerie

#### IRM pelvienne

Ovaires hypotrophiques sièges de 2 follicules de moins de 5mm à gauche et de 14mm à droite, cavité utérine normale de 57mm de hauteur

#### Ostéodensitométrie

Normale

### • Bilan étiologique de l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP)

Caryotype 46 XX sur 100 noyaux, sans anomalie

Anticorps anti-surrénale, anti-ovaire, anti-21 hydroxylase, anti-GAD négatifs

Recherche de la prémutation de *FMR1* (X fragile) négative

## Discussion

Il existe peu de données concernant la fonction gonadique des patients avec un Xeroderma Pigmentosum.

Des séries de cas anciennes décrivaient la présence d'un retard pubertaire chez 12% de ces patients<sup>1</sup>.

Plus récemment, une étude pilote présentée en 2014 au congrès de l'*American Society of Human Genetics* et portant sur 20 femmes présentant un XP suggérait une augmentation du risque d'IOP puisque 3 patientes (15%) étaient concernées. Les patientes atteintes d'IOP étaient toutes porteuses de mutations du gène *XP C*<sup>2</sup>.

Chez l'homme, le cas d'un patient japonais muté pour le gène *XPA* et présentant un défaut de spermatogénèse a également été décrit<sup>3</sup>.

Plusieurs modèles murins sont utilisés pour étudier le Xeroderma Pigmentosum. Ainsi, l'étude de souris KO pour des gènes impliqués dans le système NER (*Xpa*, *Xpc*, *Ercc1*) a mis en évidence des performances reproductives plus faibles que celles des souris sauvages. Les souris mutées présentent une baisse précoce de la fertilité en lien avec une apoptose accrue des cellules germinales. L'importance des dommages oxydatifs observés dans les gonades des souris mutées comparées aux souris sauvages pourrait expliquer ce phénomène<sup>3,4,5</sup>.

### Bibliographie

<sup>1</sup>Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. Arch Dermatol. févr 1987;123(2):241-50

<sup>2</sup>Merideth M., Tamura D., DiGiovanna J., Kraemer K. Obstetric and Gynecologic Health in Patients with Xeroderma Pigmentosum. American Society of Human Genetics Meeting, 2014

<sup>3</sup>Nakane H, Hirota S, Brooks PJ, Nakabeppu Y, Nakatsu Y, Nishimune Y, et al. Impaired spermatogenesis and elevated spontaneous tumorigenesis in xeroderma pigmentosum group A gene (*Xpa*)-deficient mice. DNA Repair. 1 déc 2008;7(12):1938-50

<sup>4</sup>Tsai PS, Nielen M, van der Horst GTJ, Colenbrander B, Heesterbeek J a. P, van Vlissingen JMF. The effect of DNA repair defects on reproductive performance in nucleotide excision repair (NER) mouse models: an epidemiological approach. Transgenic Res. déc 2005;14(6):845-57

<sup>5</sup>Hsia K-T, Millar MR, King S, Selfridge J, Redhead NJ, Melton DW, et al. DNA repair gene *Ercc1* is essential for normal spermatogenesis and oogenesis and for functional integrity of germ cell DNA in the mouse. Dev Camb Engl. janv 2003;130(2):369-78

## Conclusion

Ce cas clinique rapporte une association peu décrite mais probablement sous-estimée entre le Xeroderma Pigmentosum, une dermatose génétique rare due à un défaut de réparation de l'ADN, et l'insuffisance ovarienne prématurée. L'IOP pourrait être secondaire à des altérations génétiques des cellules germinales, qui seraient particulièrement sensibles en raison de leur exposition au stress oxydatif.