



# Délétion du gène *CPEB1* : une cause rare mais récurrente d'insuffisance ovarienne prématurée

C. Hyon, L. Mansour-Hendili, S. Chantot-Bastarud, B. Donadille, V. Kerlan,  
C. Dodé, S. Jonard, B. Delemer, A. Gompel, Y. Reznik, P. Touraine, J. P. Siffroi,  
and S. Christin-Maitre

# Insuffisance ovarienne prématurée

- Survenue d'une aménorrhée primaire ou secondaire avant l'âge de 40 ans
- Avec une augmentation des gonadotrophines
  - FSH et LH
  - Sur 2 prélèvements à quelques semaines d'intervalle
- Correspond à l'épuisement du stock folliculaire

# Laëtitia

- Agée de 36 ans
- Origine caucasienne sans consanguinité connue
- Mère ménopausée à 41 ans
- Toxoplasmose maternelle gravidique
  - Rovamycine
- Naissance prématurée à 7<sup>1/2</sup> APGAR 10/10

# Laëtitia

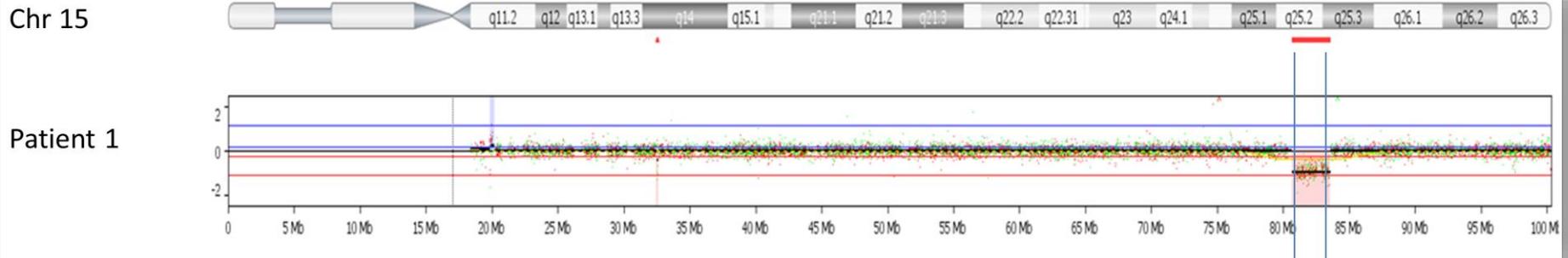
- Retard des acquisitions dans l'enfance
  - Marche acquise à 2 ans, légère déficience intellectuelle
- Mais scolarisation normale jusqu'en 3<sup>ème</sup>
- puis apparition des troubles du comportement et déficience intellectuelle progressive
  - Perte complète d'autonomie depuis 2013, disparition du langage
- A 16 ans : aménorrhée primaire -> IOP

# Bilan d'IOP

- En 2009, 29 ans : Service d'endocrinologie de Saint-Antoine
  - FSH=33 UI; LH=29 UI; E2=42 pg/ml
  - Echo, IRM pelvis
    - OD non vu, OG atrophique et afolliculaire
  - Caryotype : 46,XX
  - Recherche de prémutation X fragile : négatif
  - Auto-immunité : négatif

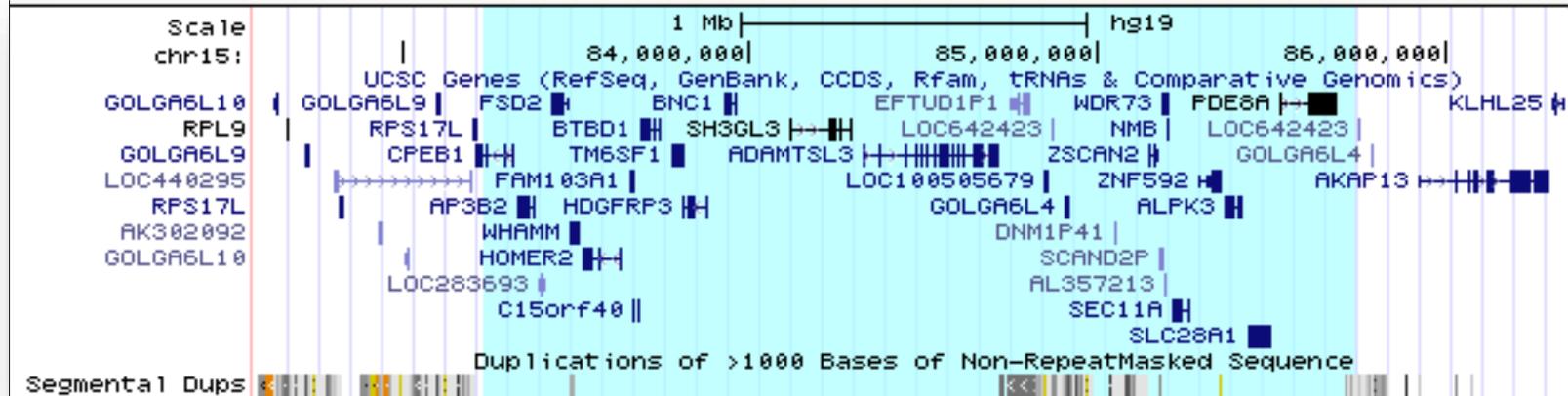
# ACPA

## Agilent Human Genome CGH Microarray Kit 180K



Délétion de la bande q25 du bras long du chromosome 15 d'environ 2,5Mb  
chr15: 83,214,012-85,728,844

# Délétion 15q26



Contient 26 gènes  
1 gène interrompu : *CPEB1*

# *CPEB1*

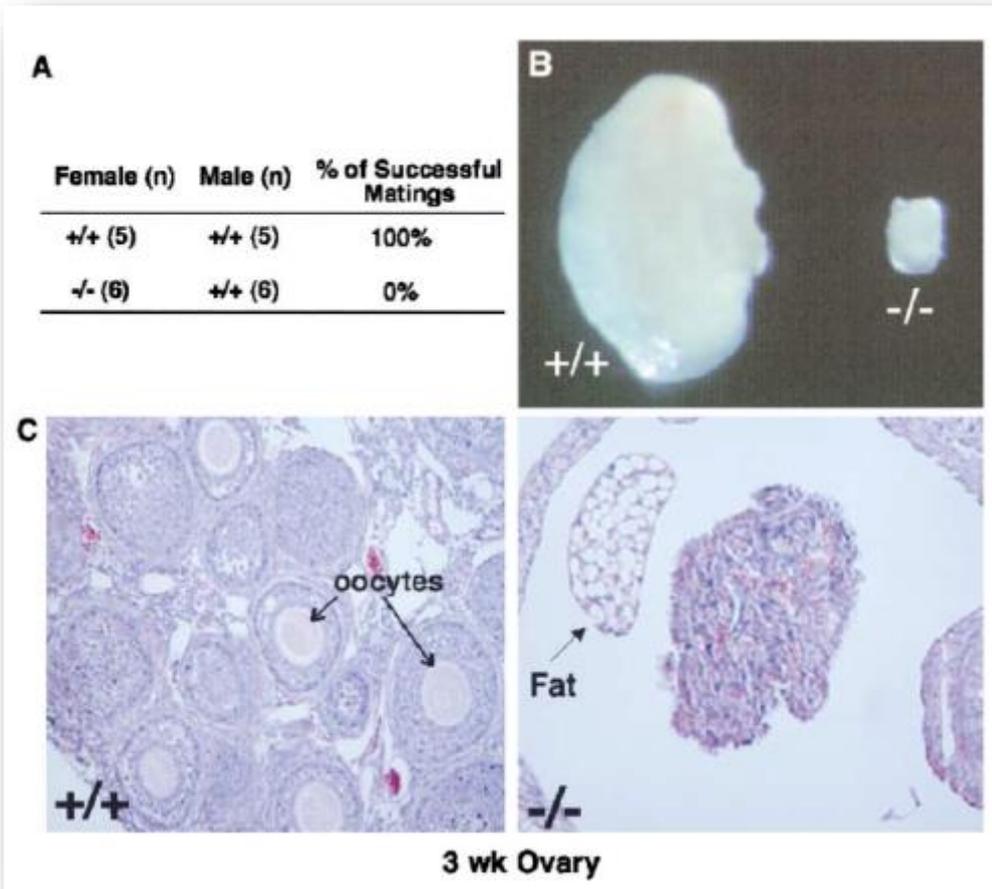
- Cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1
- Sequence-specific RNA binding protein
- Expression
  - Cerveau *Welk et al, 2001*
  - Cœur
  - Ovocytes immatures
  - Testicules *Gebauer & Richter, 1996*

# Cpeb1



*Cpeb1*<sup>-/-</sup>  
Femelle

Tay & Richter, 2001



Rôle dans développement de l'ovaire adulte

# Etude de cohorte

95 patientes

Aménorrhée primaire ou secondaire

22 variants répertoriés dans les bases de données

Aucun nouveau variant

17 patientes homozygotes ou hémizygotés  
pour tous les polymorphismes

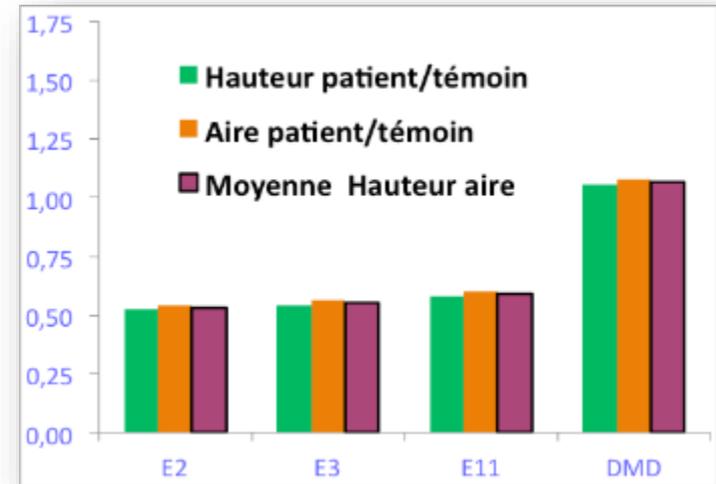
10 patientes sans aucun polymorphisme

# Etude en QMPSF

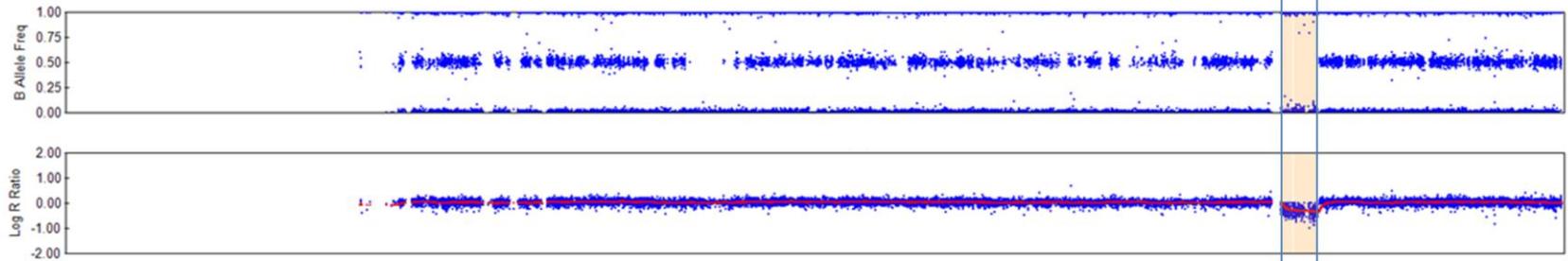
27 patientes  
+  
100 patientes

1 délétion

Aménorrhée  
secondaire à 21 ans



Patient 2



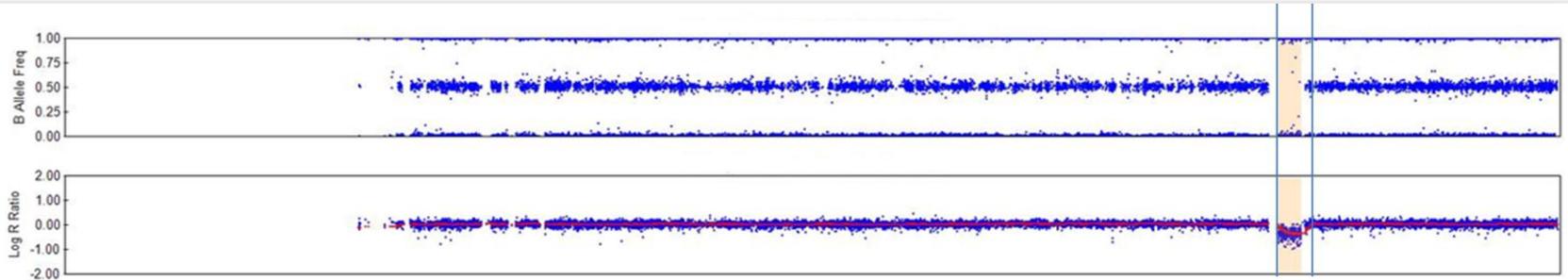
Confirmation de la délétion, taille identique à la patiente 1  
chr15: 83,213,963-85,728,834

# Cohorte FAMIOP

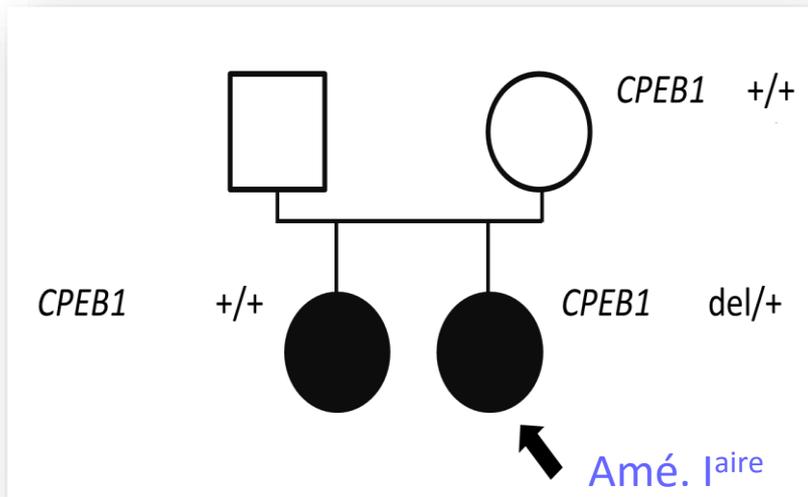
- PHRC
  - Etude des cas familiaux d'IOP
    - Cas index – Apparentés atteints (AA) – Apparentés non atteints (ANA)

3<sup>ème</sup> délétion : taille inférieur, environ 1.6 Mb  
chr15: 83,223,426-84,832,932

Patient 3



# Cohorte FAMIOP

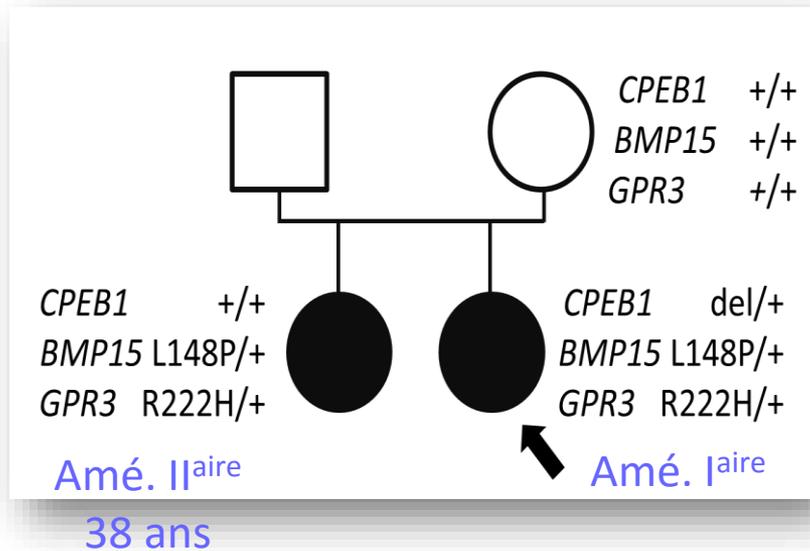


Délétion non retrouvée chez l'apparenté atteint

MAIS

Etude de 30 gènes pouvant être impliqués dans l'IOP

# Cohorte FAMIOP



Délétion non retrouvée chez  
l'apparenté atteint

MAIS

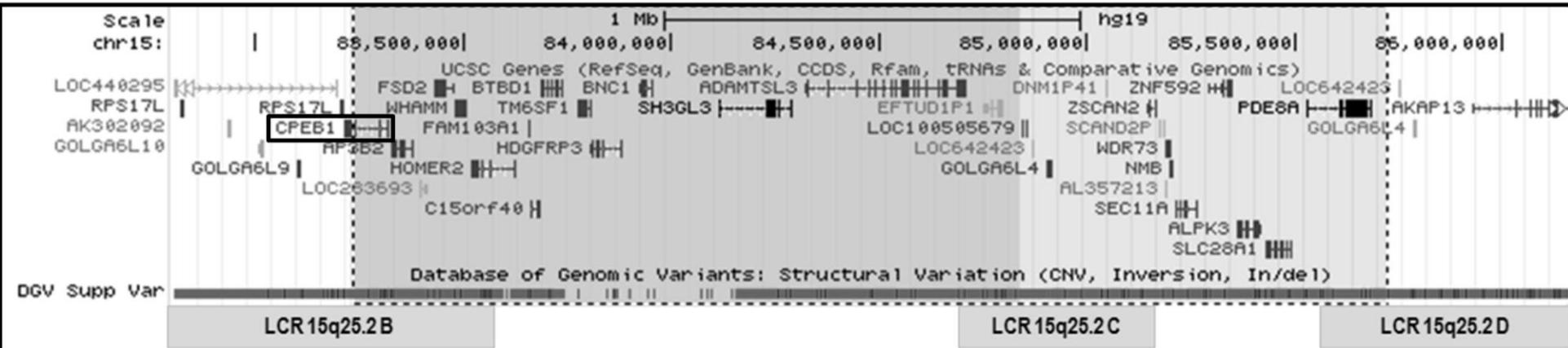
Etude de 30 gènes pouvant être  
impliqués dans l'IOP

=> Délétion de *CPEB1* donne un phénotype plus sévère

# Clinique

Characteristic	Patient 1	Patient 2	Patient 3
First menses	Primary amenorrhea	19	Primary amenorrhea
Cycle length	NA	60–90 d	NA
Age of POI, y	16	21	20
Weight, kg	70	48	59
Height, cm	168	156	156
FSH, IU/L	33	44	65
LH, IU/L	29	19	48
Estradiol, pg/mL	39	90	100
Size of the ovary (right/left), mm	Not found/<10	19 × 12/20 × 11	25 × 8/26 × 9
Follicles per ovary (right/left), n	0/0	0/2	0/0
Familial case	No	No	Yes
Other features	Behavioral disorders, progressive intellectual deficiency	None	None

# Région 15q25.2



McGuire *et al*, 2011

Microremaniement médié par les duplions  
Mécanisme de NAHR

# Conclusion

- Microdélétion de CPEB1
  - 1,4% des patientes
- Phénotype assez sévère
  - Aménorrhée primaire ou vers l'âge de 20 ans
- -> Intérêt de l'analyse par puce à ADN pour rechercher des microremaniements dans les IOP

# Update

human  
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Reproductive genetics*

## Copy number variation analysis detects novel candidate genes involved in follicular growth and oocyte maturation in a cohort of premature ovarian failure cases

O. Tšuiiko<sup>1,2,3</sup>, M. Nõukas<sup>3,4</sup>, O. Žilina<sup>3,5</sup>, K. Hensen<sup>3</sup>, J.S. Tapanainen<sup>6,7</sup>, R. Mägi<sup>4,8</sup>, M. Kals<sup>4</sup>, P.A. Kivistik<sup>4</sup>, K. Haller-Kikkatalo<sup>1,2,9</sup>, A. Salumets<sup>1,2,9</sup>, and A. Kurg<sup>3,\*</sup>

Locus	Position (hg19)	Length (kb)	CN	Probe count	Genes within CNV	Cases (n = 301)	Controls (n = 3188)	CNV carriers among cases (%)	CNV carriers among controls (%)	Case ID
15q25.2 <sup>c</sup>	chr15: 83213963–84811815	1597.8	1	325	<i>CPEB1</i> , <i>AP3B2</i> , <i>FSD2</i> , <i>WHAMM</i> , <i>HOMER2</i> , <i>FAM103A1</i> , <i>C15orf40</i> , <i>BTBD1</i> , <i>TM6SF1</i> , <i>HDGFRP3</i> , <i>BNC1</i> , <i>SH3GL3</i> , <i>ADAMTSL3</i> , <i>EFTUD1</i>	1	0	0.33	0	Case10

# Remerciements



## Cytogénétique

Fabien Rajhonsou  
Françoise Langlet

L'ensemble des techniciennes  
Dr Sandra Chantot-Bastaraud  
Pr Jean-Pierre Siffroi



## Cliniciens

Dr Bruno Donadille  
Pr Sophie Christin-Maître

## Génétique Moléculaire

Dr Lamisse Mansour-Hendili  
Nathalie Collot  
Florence Dastot



Dr Catherine Dodet

L'ensemble des cliniciens ayant  
participé à l'étude FAMIOP