

# **ALLELES INTERMEDIAIRES ET PREMUTES DU GENE FMR1 CHEZ LES FEMMES AVEC UNE INSUFFISANCE OVARIENNE OCCULTE**

STREULI I., FRAISSE T., IBECHOLE V., MOIX I., MORRIS M., DE ZIEGLER D.  
Hôpitaux Universitaires de Genève et Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

## Introduction:

La prémutation du gène FMR1 est une cause reconnue d'insuffisance ovarienne, et il est actuellement recommandé de dépister les femmes présentant une insuffisance ovarienne avérée (IOP). Cette recommandation a incité les spécialistes genevois en infertilité à dépister le gène FMR1 plus fréquemment à partir de 2005. Quarante-quatre femmes ont été référées par des spécialistes en infertilité entre janvier 2005 et septembre 2006. La plupart des femmes avaient des signes d'insuffisance ovarienne occulte (oIOP, définie comme une FSH > 10 UI/L, une AMH < 7 pmol/L ou à une mauvaise réponse à la stimulation ovarienne chez des femmes infertiles de moins de 40 ans avec des cycles réguliers ou irréguliers) mais ne remplissaient pas les critères pour une IOP avérée. Il n'est actuellement pas établi si les femmes avec une oIOP sont aussi à risque d'être porteuses d'expansions dans le gène FMR1.

Le but premier de notre étude était d'établir si les allèles intermédiaires et prémutés sont plus fréquents chez les femmes avec une oIOP que dans une population témoin.

## Matériel et Méthodes:

Nous avons comparé l'incidence de différentes tailles d'allèles du gène FMR1 (normaux supérieurs, intermédiaires et prémutés) entre le groupe des femmes avec une oIOP et le groupe témoin. Dans le premier groupe, nous avons inclus 27 femmes, avec une oIOP et un caryotype normal, référées pour dépistage FMR1 en 2005-2006 par leur spécialiste en infertilité en raison d'une mauvaise réponse inexplicée à la stimulation ovarienne ou une altération de leur profil hormonal. Dans le deuxième groupe (témoins), nous avons inclus 32 femmes référées pour un test génétique sans lien avec une altération de la fonction ovarienne ou un retard mental.

## Résultats:

Dans le groupe oIOP, 4/54 allèles étaient normaux supérieurs (35-40 répétitions), 4/54 étaient dans la zone intermédiaire (41-60 répétitions) et 3/54 étaient prémutés (61-199 répétitions). Dans le groupe témoin, 1/64 allèle était normal supérieur, 1/64 allèle était intermédiaire et aucun n'était prémuté.

Nous avons comparé les allèles de 41-199 répétitions et les allèles de 35-60 répétitions entre les deux groupes. La différence est statistiquement significative avec  $p=0.02$  et  $p=0.015$  respectivement.

Nous avons également effectué l'analyse au niveau individuel. Une femme était porteuse d'un allèle intermédiaire et d'un allèle prémuté, et une autre porteuse de deux allèles dans la limite supérieure de la norme. Donc, dans le groupe oPOI, il y avait 7/27 femmes avec des allèles de 35-60 répétitions et 6/27 avec des allèles de 41-199 répétitions. Dans le groupe témoin, il y avait 1/32 femme avec un allèle normal supérieur et 1/32 femme un allèle intermédiaire.

Le risque relatif d'avoir un allèle de 41-199 répétitions (zone intermédiaire et prémutée) chez une femme avec une oIOP est de 7 comparé au groupe témoin ( $p=0.037$ ).

Sur le plan individuel, la différence entre les deux groupes pour les allèles de 35-60 répétitions est non significative avec  $p=0.065$ .

## Conclusion:

Les résultats de notre étude montrent une incidence augmentée d'allèles dans la zone intermédiaire à prémutée chez les femmes avec une oIOP comparée à celle de la population générale, ce qui semble justifier l'augmentation des demandes de dépistages FMR1 à Genève.

Ces résultats devraient inciter l'étude de l'incidence des expansions du gène FMR1 dans toutes les formes d'insuffisance ovarienne, y compris l'infertilité inexplicée. Nous suggérons que la recherche d'expansions dans le gène FMR1 a un rôle dans la compréhension de l'étiologie de l'insuffisance ovarienne et dans la prévention de la transmission du syndrome du X fragile, et devrait être envisagée avant l'initiation d'un traitement d'infertilité.

# **INTERMEDIATE AND PREMUTATION FMR1 ALLELES IN WOMEN WITH OCCULT PRIMARY OVARIAN INSUFFICIENCY**

STREULI I., FRAISSE T., IBECHOLE V., MOIX I., MORRIS M., DE ZIEGLER D.  
Hôpitaux Universitaires de Genève et Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

## Introduction:

The FMR1 premutation is now an established cause of primary ovarian insufficiency (POI) and it is currently recommended to test women with overt ovarian insufficiency. These recommendations led infertility specialists in Geneva to request FMR1 testing more frequently from early 2005. Forty-four women were referred by infertility specialists for FMR1 testing between January 2005 and September 2006. Most women referred had signs of occult ovarian insufficiency (oPOI, defined as FSH levels >10 UI/L, AMH levels < 7 pmol/L and/or a resistance to ovarian stimulation in infertile women with either regular or irregular cycles under the age of 40 years) but did not meet the criteria for overt POI. Whether women oPOI are at risk of carrying expansions in the FMR1 gene is currently not clear.

The primary aim of our study was to establish whether intermediate and premutation alleles are more frequent in the population of infertile women with oPOI than in a control population.

## Material and Methods:

We compared the incidence of upper normal, intermediate and premutation FMR1 alleles in women with occult primary ovarian insufficiency (oPOI) and in controls. In the study group we included 27 women with oPOI and a normal karyotype referred by infertility specialists for FMR1 testing in 2005-2006 because of unexplained poor response to COH or altered hormonal profiles. In the control group we included 32 women undergoing genetic testing for conditions unrelated to mental retardation or ovarian function.

## Results:

In the group of women with oPOI, 4/54 alleles were in the upper normal range (35-40 repeats), 4/54 were in the intermediate zone (41-60 repeats) and 3/54 were premutated (61-199 repeats). In the control group, 1/64 allele was in the upper normal range, 1/64 in the intermediate range and none was premutated. We compared the prevalence of alleles with 41-199 repeats and alleles with 35-60 repeats between the groups. The differences were statistically significant with  $p=0.02$  et  $p=0.015$  respectively.

The analysis was also conducted at the level of individuals. One woman carried an intermediate and a premutation allele, and another carried two upper normal range alleles. Therefore, in the oPOI group, 7/27 women had alleles ranging from 35-60 repeats and 6/27 alleles ranging from 61-199 repeats. In the control group 1/32 woman had an upper normal range allele and 1/32 an intermediate allele. There is a relative risk of 7 of having an allele with 41-199 repeats (intermediate and premutation range) in women with oPOI compared to controls with  $p=0.037$ . At the individual level, the difference between groups for alleles between 35-60 repeats is not significant with  $p = 0.065$ .

## Conclusion:

The results of our study show an increased incidence of alleles in the intermediate to premutation range in patients with oPOI compared to the general population. For this reason, the increased screening in Geneva seems justified. In light of our findings, further efforts should be put into studying the incidence of FMR1 expansions in all forms of ovarian insufficiency including otherwise unexplained infertility. We suggest that FMR1 testing has a role in the comprehension of the aetiology of ovarian insufficiency and in the prevention of transmission of Fragile X syndrome and should be considered before infertility treatments are initiated.