

ARTICLE

Apport de l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) dans le diagnostic étiologique de l'insuffisance ovarienne prématurée

Capucine Hyon^{1,2,3,*}

¹ AP-HP, GHUEP, Hôpital Armand Trousseau, Département de Génétique Médicale, Paris, France

² INSERM, UMRS 933, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France

³ Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Paris, France

Reçu le 26 juin 2017

Résumé - L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) correspond à la survenue d'une aménorrhée primaire ou secondaire avant l'âge de 40 ans. Les causes identifiées sont nombreuses : causes immunologiques, iatrogènes, environnementales et génétiques mais dans la majorité des cas aucune origine n'est trouvée. Afin d'identifier l'étiologie de l'IOP, des études génétiques sont réalisées et en particulier le caryotype. Cet outil de génétique a permis de mettre en évidence de nombreux remaniements chromosomiques et d'identifier de nouvelles causes génétiques d'IOP. Le développement des outils de cytogénétique innovants tels que l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) a permis de mettre en évidence de nouveaux gènes candidats et d'identifier un nouveau syndrome microdélétionnel situé en 15q25.2 et impliquant le gène *CPEB1* responsable de près de 1,5 % des cas d'IOP.

Mots clés : analyse chromosomique sur puce à ADN, insuffisance ovarienne prématurée, CGH

Abstract - Usefulness of CGH-array and SNP-array for the etiological diagnosis of premature ovarian insufficiency. Premature ovarian insufficiency (POI) defined by the cessation of ovarian function before the age of 40 years and the increase of gonadotropins (> 25 UI/l) occurs in approximately 1–5% of women. Different mechanisms are responsible for POI: chemotherapy, radiotherapy, environmental factors or genetic causes but most frequently no cause is identified. In order to determine the etiology of POI, cytogenetic analyses such as karyotype are performed. The karyotype allows to identify abnormalities of the number of chromosomes as well as abnormalities of the structure such as translocations, deletions or insertions of a size greater than 5–10 Mb... Turner syndrome is the most frequent genetic cause of POI and deletions of the long arm of the X chromosome are other causes of POI identified by the karyotype. However, the resolution of the karyotype is low and other cytogenetic techniques were developed such as all genome microarray analysis. This technique includes CGH-array and SNP-array and allows to identify gain or loss of chromosomal material as small as 10 kb but not the balanced structural rearrangements. Different studies using microarray analysis in cohorts of patients presenting with POI identify candidate genes responsible for POI. Furthermore, they allowed to identify a recurrent microdeletion, which includes the *CPEB1* gene, located in 15q25.2 in about 1.5% of patients with POI.

Keywords: CGH-array, SNP-array, premature ovarian insufficiency, copy number variations, *CPEB1*

Abréviations

ACPA	Analyse chromosomique sur puce à ADN
CGH array	CGH sur puce à ADN
CGH	Comparative genomic hybridization
CNV	Copy number variation

CPEB1	Cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1
IOP	Insuffisance ovarienne prématurée
LCR	Low copy repeats
LOH	Loss of heterozygosity
SNP	Single nucleotide polymorphism

*Auteur de correspondance : capucine.hyon@aphp.fr

L'insuffisance ovarienne prématurée se définit par la survenue d'une aménorrhée primaire ou secondaire, avant l'âge de 40 ans avec un taux élevé de gonadotrophines (FSH > 25 UI/l). L'IOP survient chez près de 1 à 5 % des femmes. De nombreuses étiologies sont retrouvées, en particulier les causes immunologiques, les causes iatrogènes (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie), les causes environnementales et les causes génétiques. Certaines de ces dernières sont bien connues et retrouvées lors de la réalisation du caryotype. L'étude du caryotype chez ces patientes est donc un examen indispensable à réaliser pour le diagnostic étiologique de l'IOP. Cependant, des techniques de cytogénétique moléculaire se sont développées et peuvent avoir un intérêt pour le diagnostic génétique des IOP.

Apport du caryotype pour le diagnostic étiologique de l'IOP

Le caryotype est un outil de cytogénétique permettant une étude globale du génome. Il permet d'identifier aussi bien des anomalies du nombre des chromosomes (monosomie X dans le syndrome de Turner ou trisomie 21 dans le syndrome de Down, par exemple) que des anomalies de structure des chromosomes. Concernant les anomalies de structure, on peut distinguer deux types d'anomalies : les anomalies déséquilibrées et les anomalies équilibrées. Les anomalies déséquilibrées correspondent à des délétions (pertes de matériel chromosomique) ou bien à des duplications (gains de matériel chromosomique). Les anomalies équilibrées incluent les translocations réciproques (échange de segments chromosomiques entre deux chromosomes non homologues), les translocations robertsoniennes (fusion centrique de deux chromosomes acrocentriques), les inversions chromosomiques ou les insertions chromosomiques. Dans tous les cas, pour que ces remaniements soient visibles au caryotype, ils doivent avoir une taille d'au moins 5 à 10 Mb. Ces remaniements peuvent contenir de quelques gènes à plusieurs dizaines de gènes en fonction des régions impliquées.

Différentes anomalies cytogénétiques sont rapportées chez les patientes présentant une IOP. L'anomalie la plus fréquemment identifiée correspond à une anomalie du nombre des chromosomes avec la présence d'un seul chromosome X dans l'ensemble des cellules examinées (formule chromosomique 45, X). Cette anomalie correspond au syndrome de Turner, il concerne une fille sur 2500 naissances environ (Ford, 1961). Dans certains cas, la formule chromosomique n'est pas homogène, il existe une deuxième lignée cellulaire avec la présence d'un deuxième chromosome X qui peut parfois être remanié : délétion terminale du bras long, isochromosome Xq avec perte du bras court et duplication du bras long ou bien chromosome X en anneau, permettant d'expliquer la perte de ce chromosome dans certaines cellules.

Des anomalies de structure des chromosomes sont également rapportées chez des patientes présentant une IOP. On retrouve aussi bien des anomalies de structure

équilibrées que des anomalies déséquilibrées. Les anomalies de structure déséquilibrées concernent le plus souvent le chromosome X.

L'étude des régions impliquées dans les remaniements du chromosome X des patientes présentant soit une translocation réciproque impliquant un chromosome X soit une délétion du chromosome X a permis de mettre en évidence deux régions chromosomiques associées à la survenue plus ou moins précoce d'une IOP. Ces deux régions ont été nommées *POF1* (*premature ovarian failure 1*) et *POF2* (*premature ovarian failure 2*). Les anomalies impliquant la région *POF1* située au niveau de la partie distale du bras long du chromosome X, en Xq26-q28, sont plutôt associées à une aménorrhée secondaire tandis que les anomalies de la région *POF2* située en Xq13.3-q21.1, donc plus proximales sur le bras long du chromosome X, sont plus souvent associées à une aménorrhée primaire (Simpson & Rajkovic, 1999 ; Simpson, 2008). Deux gènes ont été identifiés comme étant responsable d'IOP. Le gène *POF1B* (*premature ovarian failure, 1B*) situé dans la région *POF2* a été impliqué dans des cas familiaux d'IOP avec la présence d'une mutation à l'état homozygote dans ce gène (Lacombe *et al.*, 2006). Le gène *PGRMC1*, situé près de la région *POF1*, a également été identifié comme étant responsable d'IOP grâce à l'identification d'une mutation dans une cohorte de patientes présentant une IOP (Mansouri *et al.*, 2008).

L'étude du caryotype chez les patientes présentant une IOP permet de mettre en évidence des anomalies de nombre et de structure des chromosomes mais également d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans la survenue de l'IOP. La résolution du caryotype est cependant faible et des techniques de cytogénétique moléculaire se sont développées afin d'identifier des remaniements de plus petite taille.

Principe de l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA)

CGH array

L'analyse chromosomique sur puce à ADN est une technique d'analyse globale du génome, comme le caryotype, mais ayant une résolution bien meilleure que celle du caryotype. Cette méthode s'est développée au début des années 2000 et repose sur le principe de dissociation et de réassociation spécifique de l'ADN appliqué à l'hybridation génomique comparative (CGH pour *comparative genomic hybridization*). Le principe de l'hybridation génomique comparative a été décrit par Kallioniemi *et al.* en 1992. Il consiste à co-hybridiser une même quantité d'ADN d'un patient marquée par un fluorochrome, et d'un témoin, marquée avec un autre fluorochrome, sur la métaphase (étalement chromosomique) d'un troisième sujet témoin. Cependant, la CGH sur métaphase n'était pas vraiment plus résolutive que le caryotype, des équipes ont donc ensuite développé la CGH sur puce à ADN (CGH array). Dans ce cas, les métaphases du troisième sujet témoin sont remplacées par

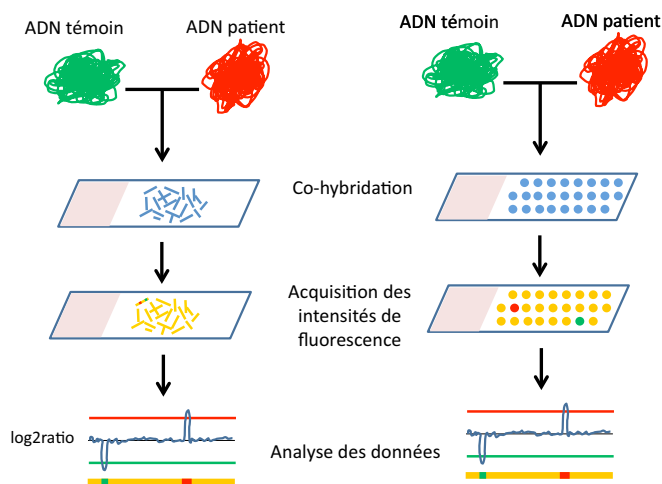


Figure 1. Principe de l'hybridation génomique comparative : CGH sur chromosome à gauche et CGH array à droite.

des séquences connues du génome, appelées cibles, déposées sur une lame de verre. Après l'hybridation, les lames sont scannées par des lasers qui détectent l'intensité de fluorescence de chacun des fluorochromes pour chacune des cibles. Dans le cas où il n'y a pas de gain ou de perte de matériel, l'intensité de fluorescence du fluorochrome de l'ADN du patient et de celui du témoin sera identique, le ratio de fluorescence sera donc égal à 1 et le \log_2 ratio égal à 0. En revanche, s'il existe une délétion et donc une perte de matériel, l'intensité de fluorescence de l'ADN du patient sera inférieure à celle du témoin et le ratio de fluorescence patient/témoin sera égal à 0,5 (\log_2 ratio = -1). Dans le cas d'un gain de matériel chez le patient, le ratio de fluorescence sera égal à 1,5 (\log_2 ratio = 0,58) (Figure 1).

Les premières puces à ADN étaient constituées de BAC (*bacterial artificial chromosome*), ces séquences d'ADN avaient une taille d'environ 200 kb et étaient réparties tous les 500 kb permettant d'avoir une résolution d'environ 1 Mb, ce qui signifie qu'il était possible d'identifier des anomalies d'une taille minimale d'environ 1 Mb. Au cours des années, de nouvelles plateformes de CGH array se sont développées, utilisant cette fois des séquences courtes (environ 60 bases) d'ADN synthétisées directement sur la lame. Ceci a permis d'améliorer fortement la résolution de ces puces passant de 1 Mb à environ 10 kb.

Le CGH array permet donc d'identifier des anomalies chromosomiques de très petites tailles. En revanche, à la différence du caryotype, celle-ci ne permet pas de mettre en évidence les anomalies équilibrées, telles que les translocations ou les inversions chromosomiques.

SNP array

Le SNP (*single nucleotide polymorphism*) array permet comme le CGH array d'identifier des pertes et des gains de matériel chromosomique, mais elle permet, en plus, d'étudier le génotype des patients. L'ADN du patient n'est plus co-hybridé avec un ADN témoin mais directement sur les cibles d'ADN situées sur la lame. Les séquences cibles d'ADN ont la particularité d'être situées

juste avant un SNP. Les SNP correspondent à des polymorphismes d'une seule base, ce sont les variations les plus fréquentes dans le génome, et représentent 90 % des variations entre deux individus. Elles sont très abondantes et réparties uniformément dans tout le génome. Ces variations de bases sont sans conséquence sur le phénotype.

Le résultat de la technique d'ACPA comporte donc deux profils en parallèle : le \log_2 ratio comme pour le CGH array et la fréquence de l'allèle B ou la différence d'allèle en fonction de la plateforme utilisée (Figure 2).

L'analyse des SNP permet de mettre en évidence des régions d'homozygotie qui correspondent à des régions pour lesquelles les patients sont homozygotes pour les SNP testés. Ces ROH (*regions of homozygosity*) vont être retrouvées dans deux situations différentes :

- dans le cas où les parents du patient sont apparentés, il existe donc une consanguinité, et le patient a reçu les deux copies identiques de l'ancêtre commun. L'intérêt d'étudier les régions d'homozygotie est d'identifier des gènes à transmission récessive pouvant être responsables de la pathologie étudiée en particulier l'IOP dans notre cas ;
- on va pouvoir également retrouver des ROH dans le cas des disomies uniparentales. Les disomies uniparentales correspondent à la présence d'une paire de chromosomes (ou une région chromosomique) provenant d'un même parent alors même que le patient a bien 46 chromosomes. Cette situation peut être responsable d'une pathologie si la région de disomie uniparentale est soumise à empreinte, c'est-à-dire que l'expression des gènes dans cette région dépend de l'origine parentale du chromosome ou bien, s'il existe une mutation, dans un gène responsable d'une pathologie à transmission récessive.

Apport de l'ACPA pour le diagnostic étiologique de l'IOP

Plusieurs études par ACPA ont été réalisées dans le but d'identifier de nouveaux gènes et de nouveaux remaniements chromosomiques associés à l'IOP (Aboura *et al.*, 2009 ; Dudding *et al.*, 2010 ; Ledig *et al.*, 2010 ; Ledig *et al.*, 2010 ; Quilter *et al.*, 2010 ; Knauff *et al.*, 2011 ; McGuire *et al.*, 2011 ; Norling *et al.*, 2014 ; Hyon *et al.*, 2016 ; Jaillard *et al.*, 2016 ; Tšuiiko *et al.*, 2016). Ces études sont assez hétérogènes du point de vue méthodologique : certaines ont été réalisées par CGH array, d'autres par SNP array couvrant soit l'ensemble du génome, soit uniquement des régions d'intérêt comme le chromosome X.

Ces différentes études ont mis en évidence un grand nombre de CNV (*copy number variation*) contenant des gènes d'intérêt pour la reproduction (Tableau 1). Parmi toutes ces études, un seul CNV a été retrouvé dans les différentes études. Il s'agit de la microdélétion de la région 15q25.2 qui inclut le gène *CPEB1*. Le gène *CPEB1* (*cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1*) code pour une protéine appartenant à la famille des protéines de liaison à l'élément de polyadénylation

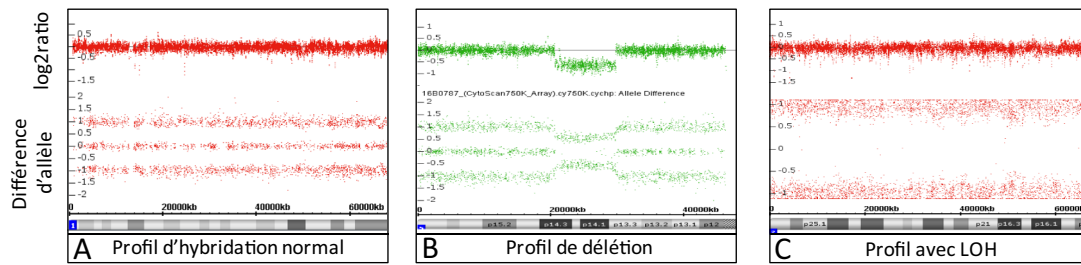


Figure 2. Exemples de profil d'hybridation en ACPA SNP *array* (Cytoscan 750k d'Affymetrix). A. Profil d'hybridation normal ; B. Profil d'hybridation montrant une délétion avec une diminution du $\log_2\text{ratio}$ et modification du profil de la différence d'allèle : disparition de la fréquence d'allèle égale à 0 et apparition d'une fréquence d'allèle à 0,5 et $-0,5$; C. Profil d'hybridation montrant une région de LOH avec disparition de la différence d'allèle égale à 1 mais avec un $\log_2\text{ratio}$ normal.

Tableau 1. CNV mis en évidence par les différentes études réalisées par CGH *array* ou SNP *array* dans des cohortes de patientes ayant une IOP₁, montrant le point de cassure proximal identique chez toutes les patientes au niveau du LCRB et le point de cassure distal dans le LCRC ou LCRD.

Étude	Type d'ACPA	Locus	Type d'anomalie
Aboura <i>et al.</i> (2009)	CGH <i>array</i> génome entier	1p21.2 (x18)	Perte
		5p14.3	Gain
		5q13.2 (x2)	Gain
		6p25.3 (x8 et x15)	Gain et perte
		14q32.33 (x2)	Perte
		16p11.2 (x11)	Gain
		17q12 (x4)	Gain
		Xq28 (x0)	Perte
Ledig <i>et al.</i> (2010)	CGH <i>array</i> génome entier	17q23.3	Perte
		8q11.23	Gain
		11p15.1	Gain
		2q11.2	Gain
		6p12.1	Gain
Quilter <i>et al.</i> (2010)	CGH <i>array</i> chromosome X	Xp22.31–Xp22.31 (2)	Gain
		Xp22.11–Xp21.3	Perte
		Xp11.4–Xp11.4	Gain
		Xp11.4–Xp11.4 (x2)	Perte
		Xp11.23–Xp11.22	Perte
		Xq11.23–Xp11.22	Gain
		Xq12–Xq12	Gain
		Xq13.3–Xq21.33	Gain
		Xq22.1–Xq22.2	Perte
		Xq22.2–Xq22.2	Gain
		Xq22.1–Xq22.2	Perte
		Xq22.2–Xq22.2 (x2)	Perte
		Xq23–Xq24	Perte
Xq25–Xq25 (x5)	Perte		
Xq26.3–Xq26.3	Gain		
Dudding <i>et al.</i> (2010)	CGH <i>array</i> chromosome X	Xp22.33	Gain
		Xq13.3	Gain

Tableau 1. (suite).

Étude	Type d'ACPA	Locus	Type d'anomalie
Knauff <i>et al.</i> , 2011	SNP <i>array</i> chromosome X	Xq21.31 (x7)	Perte
		Xq21.31–q21.32	Perte
McGuire <i>et al.</i> (2011)	SNP <i>array</i> génome entier	8q24.13	Perte
		10p15–14	Perte
		10q23.31	Perte
		10q26.3	Perte
		15q25.2	Perte
		18q21.32	Perte
Norling <i>et al.</i> (2014)	CGH <i>array</i> génome entier	2p16.2	Perte
		15q26.2 (x2)	Perte
		3p21.31	Gain
		13p13.33	Perte
		15q25.2	Gain
		19p13.3	Perte
		Xp22.33	Gain
		17q21.2 (x2)	Perte
		5q31.1	Gain
		2p11.2	Perte
		2q34	Perte
Hyon <i>et al.</i> (2016)	SNP <i>array</i> génome entier	15q25.2 (x3)	Perte
Tšuiiko <i>et al.</i> (2016)	CGH <i>array</i> génome entier	1q43	Perte
		2p13.11	Perte
		2q3.1	Gain
		6q27	Gain
		7p14.3	Perte
		9q22.31	Perte
		10q26.3	Perte
		12q24.31	Gain
		15q25.2	Perte
		16p13.12	Gain
		17q12	Gain
		22q13.2	Perte
		Xp22.31	Gain
		Xq12	Gain
		Xq22.1q24	Perte
Jaillard <i>et al.</i> (2016)	Génome entier	8p23.2	Gain
		2q14.2q13.3	Gain
		2p23.3	Gain
		21q22.3	Perte
		13q34	Gain
		9p13.3	Gain
		1p13.31	Perte
		10q26.31	Gain
15q21.1	Gain		

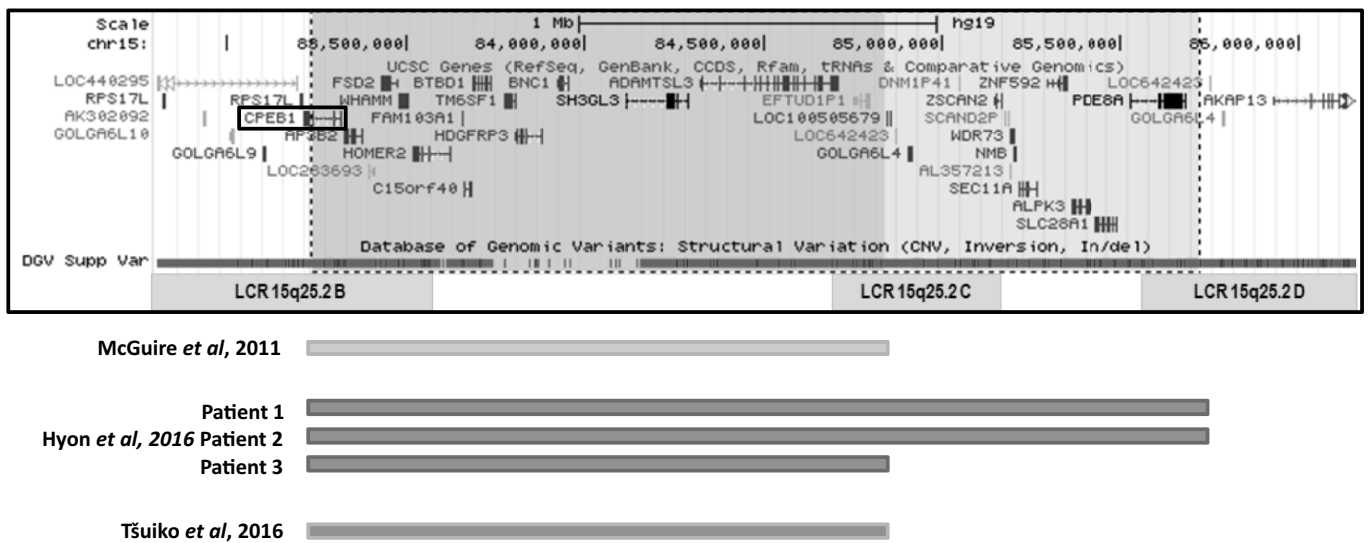


Figure 3. Microdélétions récurrentes 15q25.2 identifiées par ACPA dans différentes études de cohortes de patientes présentant une IOP.

cytoplasmique. Ces protéines se fixent sur une séquence d'ARN appelée *cytoplasmic polyadenylation element* (CPE), située dans la région 3'UTR de certains ARNm. La protéine CPEB1 permet la régulation de la transcription d'ARNm ainsi que le *processing* de ces ARNm au niveau nucléolaire ou cytoplasmique.

Les études chez la souris ont montré que CPEB1 joue un rôle dans le développement ovarien. En effet, les souris femelles KO pour *CPEB1* présentent toutes une infertilité. L'étude anatomique et histologique montre soit une absence d'ovaire, soit la présence d'ovaires rudimentaires dépourvus d'ovocytes (Tay et Richter, 2001). L'étude des ovaires chez des embryons de souris à 18,5 jpc (jour *post-coitum*) ne met pas en évidence de différence de taille ou de morphologie, en revanche, l'analyse histologique révèle l'absence d'ovocytes au stade pachytène et diplotène qui sont habituellement nombreux à ce stade chez les souris WT (*wild type*). Les auteurs ont donc ensuite examiné des ovaires à 16,5 jpc, ils ont identifié la présence d'ovocytes au stade pachytène mais dont les noyaux présentent un ADN fragmenté. L'observation de ces noyaux contenant de l'ADN fragmenté au stade pachytène suggère que CPEB1 régule la traduction d'ARNm critiques pour la poursuite de la méiose. Plusieurs de ces ARNm critiques correspondent aux protéines du complexe synaptonémal (SYCP1, SYCP2 et SYCP3) qui est responsable du maintien des chromosomes homologues au stade pachytène. Les auteurs ont montré le rôle de CPEB1 dans la polyadénylation et la régulation de la traduction de SYCP1 et SYCP3, nécessaire à la mise en place du complexe synaptonémal et à la différenciation des cellules germinales chez la souris. Le phénotype des souris *Cpeb*^{-/-} est similaire à celui des patientes présentant une IOP, et est donc un très bon gène candidat pour la survenue d'une IOP.

La microdélétion de la région 15q25.2 a été rapportée la première fois par McGuire *et al.* en 2011. Ils ont étudié une cohorte de 89 patientes présentant une IOP par une

technique de SNP *array*. Cette étude a identifié 27 CNV (*copy number variations*) en duplication et en délétion, dont la microdélétion 15q25.2. Cette microdélétion a une taille de 1,67 Mb. Le phénotype présenté par la patiente était incomplet et indiquait uniquement une IOP sans préciser l'âge du diagnostic. Nous avons rapporté en 2016 les cas de trois nouvelles patientes présentant une microdélétion de la région 15q25.2 et contenant le gène *CPEB1*. Ces trois délétions ont été identifiées dans une cohorte de 260 patientes présentant une IOP. Cette cohorte était constituée de cas sporadiques et de cas familiaux. Les trois patientes présentaient toute une aménorrhée primaire ou primo-secondaire avec une IOP diagnostiquée au plus tard à l'âge de 21 ans (Hyon *et al.*, 2016). Enfin, en 2016, T̄suiiko *et al.* ont étudié une cohorte de patientes présentant une insuffisance ovarienne prématurée et ont rapporté 11 microdélétions et microduplications au niveau de gènes pouvant être impliqués dans la survenue de l'IOP, dont la microdélétion 15q25.2 contenant le gène *CPEB1* (T̄suiiko *et al.*, 2016). Le phénotype de cette patiente était différent de celui que nous avons rapporté dans notre étude car l'IOP était survenue à l'âge de 38 ans.

Toutes les microdélétions décrites dans ces études ont des points de cassure qui sont quasiment identiques. Ceci est lié à la structure de cette région, qui contient quatre LCR (*low copy repeats*). Dans le génome humain, ces LCR prédisposent à des recombinaisons homologues non alléliques (NAHR) qui peuvent être ou non responsables de syndromes reconnaissables. Dans les cinq cas rapportés, le point de cassure proximal des délétions est situé dans le LCR 15q25.2B et les points de cassure distaux le sont dans le LCR 15q25.2D pour deux patientes et dans le LCR 15q25.2C pour trois patientes (Figure 3). Par ailleurs, aucune délétion ou duplication de cette région n'est rapportée dans la base de données DGV (*Database of Genomic Variants*) qui répertorie les variations identifiées

chez des témoins. Par ailleurs, l'étude du gène *CPEB1* en génétique moléculaire afin de rechercher des mutations pouvant être responsables d'IOP dans une cohorte de 90 patientes s'est révélée négative. L'ensemble de ces données est en faveur d'un nouveau syndrome micro-délétionnel responsable de près de 1,5% d'IOP (Hyon *et al.*, 2016).

Conclusion

Certaines causes génétiques d'IOP ont été identifiées très tôt grâce à la réalisation du caryotype. L'étude des anomalies de structure du caryotype chez les patientes présentant une IOP a permis d'identifier des gènes responsables d'IOP. Le développement des outils de génétique moléculaire et en particulier le séquençage de nouvelle génération (NGS) a permis d'identifier d'autres gènes impliqués dans l'IOP. Malgré le développement de toutes ces nouvelles techniques, l'ACPA reste indispensable pour le diagnostic génétique des IOP puisqu'elle permet de mettre en évidence des microremaniements responsables d'IOP non visibles.

Références

- Aboura, A., Dupas, C., Tachdjian, G., Portnoi, M.-F., Bourcigaux, N., Dewailly, D., Frydman, R., Fauser, B., Ronci-Chaix, N., Donadille, B., Bouchard, P., Christin-Maitre, S. (2009). Array comparative genomic hybridization profiling analysis reveals deoxyribonucleic acid copy number variations associated with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 11, 4540-4546.
- Dudding, T.E., Lawrence, O., Winship, I., Froyen, G., Vandewalle, J., Scott, R., Shelling, A.N. (2010). Array comparative genomic hybridization for the detection of submicroscopic copy number variations of the X chromosome in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod*, 25, 3159-3160.
- Ford, C.E. (1961). The cytogenetic analysis of some disorder of sex development. *Am J Obstet Gynecol*, 82, 1154-1161.
- Hyon, C., Mansour-Hendili, L., Chantot-Bastaraud, S., Donadille, B., Kerlan, V., Dodé, C., Jonard, S., Delemer, B., Gompel, A., Reznik, Y., Touraine, P., Siffroi, J.P., Christin-Maitre, S. (2016). Deletion of *CPEB1* Gene: a rare but recurrent cause of premature ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 101, 2099-2104.
- Jaillard, S., Akloul, L., Beaumont, M., Hamdi-Roze, H., Dubourg, C., Odent, S., Duros, S., Dejucq-Rainsford, N., Belaud-Rotureau, M.-A., Ravel, C. (2016). Array-CGH diagnosis in ovarian failure: identification of new molecular actors for ovarian physiology. *J Ovarian Res*, 9, 63-69.
- Kallioniemi, A., Kallioniemi, O.P., Sudar, D., Rutovitz, D., Gray, J.W., Waldman, F., Pinkel, D. (1992). Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science*, 258, 818-821.
- Knauff, E.A.H., Blauw, H.M., Pearson, P.L., Kok, K., Wijmenga, C., Veldink, J.H., van den Berg, L.H., Bouchard, P., Fauser, B.C.J.M., Franke, L. (2011). Copy number variants on the X chromosome in women with primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*, 95, 1584-1588.
- Lacombe, A., Lee, H., Zahed, L., Choucair, M., Muller, J.-M., Nelson, S.F., Salameh, W., Vilain, E. (2006). Disruption of POF1B binding to non-muscle actin filaments is associated with premature ovarian failure. *Am J Hum Genet*, 79, 113-119.
- Ledig, S., Röpke, A., Wieacker, P. (2010). Copy number variants in premature ovarian failure and ovarian dysgenesis. *Sex Dev*, 4, 225-232.
- Mansouri, M.R., Schuster, J., Badhai, J., Stattin, E.-L., Lösel, R., Wehling, M., Carlsson, B., Hovatta, O., Karlström, P.O., Golovleva, I., Toniolo, D., Bione, S., Peluso, J., Dahl, N. (2008). Alterations in the expression, structure and function of progesterone receptor membrane component-1 (PGRMC1) in premature ovarian failure. *Hum Mol Genet*, 17, 3776-3783.
- McGuire, M.M., Bowden, W., Engel, N.J., Ahn, H.W., Kovanci, E., Rajkovic, A. (2011). Genomic analysis using high-resolution single-nucleotide polymorphism arrays reveals novel microdeletions associated with premature ovarian failure. *Fertil Steril*, 95, 1595-1600.
- Norling, A., Hirschberg, A.L., Rodriguez-Wallberg, K.A., Iwarsson, E., Wedell, A., Barbaro, M. (2014). Identification of a duplication within the GDF9 gene and novel candidate genes for primary ovarian insufficiency (POI) by a customized high-resolution array comparative genomic hybridization platform. *Hum Reprod*, 29, 1818-1827.
- Quilter, C.R., Karcianas, A.C., Bagga, M.R., Duncan, S., Murray, A., Conway, G.S., Sargent, C.A., Affara, N.A. (2010). Analysis of X chromosome genomic DNA sequence copy number variation associated with premature ovarian failure (POF). *Hum Reprod*, 25, 2139-2150.
- Simpson, J.L. (2008). Genetic and phenotypic heterogeneity in ovarian failure. *Ann N Y Acad Sci*, 1135, 146-154.
- Simpson, J.L., Rajkovic, A. (1999). Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet*, 89, 186-200.
- Tay, J., Richter, J.D. (2001). Germ cell differentiation and synaptonemal complex formation are disrupted in CPEB knockout mice. *Dev Cell*, 1, 201-213.
- Tšuiiko, O., Nõukas, M., Zilina, O., Hensen, K., Tapanainen, J.S., Mägi, R., Kals, M., Kivistik, P.A., Haller-Kikkatalo, K., Salumets, A., Kurg, A. (2016). Copy number variation analysis detects novel candidate genes involved in follicular growth and oocyte maturation in a cohort of premature ovarian failure cases. *Hum Reprod*, 31, 1913-1925.

Citation de l'article : Hyon, C. (2017). Apport de l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) dans le diagnostic étiologique de l'insuffisance ovarienne prématurée. *Biologie Aujourd'hui*, 211, 199-205