

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1656

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Camille PARET

le 05 10 2021

**Etude de la fonction ovarienne et du profil gynéco-obstétrical des
patientes porteuses d'un variant pathogène du gène HNF1B.**

Directeur de thèse Dr Catherine Pienkowski

JURY

Madame le Professeur Florence Trémollières	Président
Monsieur le Professeur Dominique Chauveau	Assesseur
Monsieur le Professeur Stéphane Decramer	Assesseur
Monsieur le Professeur Roger Leandri	Assesseur
Madame le Docteur Catherine Pienkowski	Suppléant
Madame le Docteur Audrey Cartault	Invité

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GURAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREANDS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHSOLF Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SJAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Made-Branche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Francis
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIF Patrick
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURIE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Francis	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONRIEUX Robert
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-François
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIE Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAUHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-François	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROGUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DURIE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCOURRDU Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUR Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TREMOLLET Michel
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSIE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURME Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FOURTAMER Gilles		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SJAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIF Patrick
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RICHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur ROGUE-LATRILLE Christian
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GURAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

M. ADOJE Daniel (C.E.)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E.)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E.)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (partie Biologique)
M. BONNEVILLE Paul (C.E.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E.)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUJCHET Laurent	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E.)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS Patrick (C.E.)	Généraliste
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E.)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E.)	Neurologie
M. DAHAN Marina (C.E.)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOSSEZON Ravier	Médecine Physique et Réadapt Fonction
M. DEGUINE Olivier (C.E.)	Ototo-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancerologie
M. FERRERES Jean (C.E.)	Épidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Optométrie
M. GAMBIE Ravier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. GZOPET Jacques (C.E.)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E.)	Anatomie Pathologique
M. LANG Trévisy (C.E.)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGN Dominique (C.E.)	Néonon
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E.)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E.)	Immunologie
M. MALVAUD Bernard	Urologie
M. MINSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E.)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOULIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E.)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancerologie
Mme NOURHASHEM Faisan (C.E.)	Généraliste
M. OSWALD Eric (C.E.)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jéssie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E.)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Cécile	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E.)	Hématologie
M. PERON Jean-Marc	Hépatogastro-entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E.)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E.)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E.)	Hématologie
M. RICHMANN Pascal (C.E.)	Urologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZÏ Jérôme (C.E.)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E.)	Pédiatrie
M. SANSE Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Jérémy	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SÉRRE Gyr (C.E.)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E.)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E.)	Hépatogastro-entérologie

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

Mme BONGARD Verica	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. LAUREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEBRON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphaël	Anatomie
M. MARTINBLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Radiologie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
Mme PASOLET Marine	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSSSEN WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Radiologie
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancerologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E.)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
Mme RI-DELAHAYE Michèle
M. FOLTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALVAUD Sandrine

M.C.U. - P.H.

M. APOL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Jélie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie transfusion
M BIETH Eric	Généraliste
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSANG Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. COMGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. GURTOT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANDET Pierre	Biophysique
Mme GENMERO Isabelle	Biochimie
Mme GIBOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRBART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZEM Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Marise	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emile	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NGUJERA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme FERROT Auron	Hématologie - Transfusion
M. FILLARD Fabien	Physiologie
Mme FUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TRENER Emmanuel	Immunologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie-obstétrique
Mme VIJA Lavina	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale
M. BRILLAC Thierry
Mme DUPUY Jélie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL-LEGRAND Rosalie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. DAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Viviane	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSANG Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jil	Hématologie
M. ZEDJOUT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solene	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie, Hygiène-Hôpital
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLIN Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Céline	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MALPAS-SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOLLIE Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAELHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SIEGFRED Aurie	Anatomie et Cytologie/Pathologiques
Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
M. VERGEZ Françoise	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes, Addictologie

M.C.U. Médecine générale
M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr FUECH Marika

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Laila
Dr BOUSSIER Nathalie

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

Madame le Professeur Florence TREMOLLIERES,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour vos enseignements et votre disponibilité tout au long de mon parcours, ainsi que pour votre implication pour notre belle spécialité qu'est la gynécologie médicale.

Soyez assurée de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU,

En tant que spécialiste de la pathologie HNF1B, c'est un grand honneur pour moi que vous ayez accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour votre implication et vos précieux conseils depuis la mise en place de cette étude qui n'aurait pas pu voir le jour sans votre aide. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et mon profond respect.

Monsieur le Professeur Stéphane DECRAMER,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. C'est un honneur de pouvoir profiter de votre vision spécialisée sur le sujet en pédiatrie. Merci pour votre aide et votre implication dans cette étude depuis le début, votre participation à nos nombreuses réunions et vos conseils sur la prise en charge des patientes suivies en pédiatrie.

Soyez assurée de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Roger LEANDRI,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. Ce fut un plaisir d'apprendre à vos côtés en tant qu'interne lors de mon stage dans le service de PMA.

Soyez assuré de l'expression de mon profond respect.

Madame le Docteur Catherine PIENKOWSKI,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie infiniment pour votre entière disponibilité, votre gentillesse, votre enseignement et vos conseils depuis le début de mon internat. Vous avez permis de concrétiser ce travail malgré les nombreuses difficultés que nous avons rencontré en gardant toujours un optimisme sans failles. C'est un grand honneur et un vrai plaisir de poursuivre ma formation en tant qu'assistante dans le centre PGR, je sais que j'apprendrai encore beaucoup à vos côtés. Soyez assurée de l'expression de mon grand respect et de ma profonde gratitude.

Madame le Docteur Audrey CARTAULT,

Tu m'as fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Je te remercie pour ton soutien et ton implication tout au long de ce travail, mais aussi pour ton optimisme et ta bonne humeur. Ton enseignement lors de mon stage en endocrinologie pédiatrie m'a été précieux. Sois assurée de l'expression de ma sincère gratitude.

Un grand et immense merci également à **Céline Mercier** qui m'a aidé et soutenu tout le long de ce travail de thèse, sans toi ce projet n'aurait jamais pu aboutir. Merci pour ta bienveillance et ta gentillesse (et pour ton efficacité incroyable !).

Merci à toutes celles et ceux qui m'ont permis de me former et de m'épanouir tout le long de mon cursus dans cette belle spécialité,

- Merci à toutes mes aînées en gynécologie médicale pour votre gentillesse, vos compétences et votre accompagnement au cours de mes différents stages !
Un merci tout particulier à Marie et Nina, les meilleures des assistantes qui ont égayé mes stages et sont devenues de vraies copines et amies.
Et biensûr à notre Anna internationale, notre modèle à toutes ;) Merci Anna pour ton aide et ta disponibilité, pour ta bonne humeur et tes blagues et pour la formation que tu donnes aux internes!
- A tous les gynécologues obstétriciens de PDV qui m'ont beaucoup appris et formée notamment lors ces longues gardes aux urgences gynécologiques et en consultation. Merci pour votre accueil, vos compétences et votre gentillesse.
- Merci à toute l'équipe de pédiatres du service d'endocrinologie pédiatrique de l'hôpital des Enfants, mais aussi à ma géniale team de co internes: Marine, Lucile, Pauline, Morgane et Lise. Au plaisir de vous recroiser sur mon chemin!
- Merci à l'équipe du service de Gynécologie Obstétrique de Montauban pour ce semestre à vos côtés. Mathilde, Lauren et Elisabeth, j'ai été ravie de croiser votre chemin pendant ce stage, quant à Léa... tu sais déjà tout!
- Merci à la chouette équipe du service de Chirurgie Gynécologique de Rangueil, mais aussi à tous ceux qui m'ont formé en consultation à l'oncôpole, j'ai beaucoup appris lors de ce semestre! Tiphaine, je reçois régulièrement le bonjour de ta part de certaines patientes en consultation, et j'en suis toujours ravie, j'espère te recroiser un de ces jours. Merci à mes supers co internes Ariane et Oriane qui sont maintenant des supers chefs que j'ai hate de recroiser au détour d'un couloir d'hôpital (ou à Bayonne !!)
- A toute la nombreuse équipe de PMA de PDV, c'était un semestre tres enrichissant et formateur mais aussi tres sympa que j'ai pu passer à vos côtés! Merci à la belle équipe de co internes que j'ai eu la chance d'avoir pendant ces 6 mois: Melissa (BIEN EVIDEMENT), Camille, Pierre et Olivier.

- Merci à toute l'équipe du service de Ménopause de PDV, c'était un bel été passé à vos côtés, et un merci particulier au Professeur Tremollières et au Docteur Pouilles qui m'ont énormément appris. Mais aussi bien sûr (et encore) à Anna et Nina!
- Un grand merci avec plein de (!!!) à l'équipe du service de gynécologie Obstétrique du CH de Rodez. C'était une évidence de revenir travailler avec vous, j'ai trouvé tant de bonne humeur et de bienveillance à vos côtés. Amanda merci pour ta douceur et ta confiance, je suis ravie de revenir travailler et continuer ma formation à tes côtés. Françoise, tu as été un vrai exemple pour moi pendant ces 6 mois, ne part pas trop vite définitivement à la retraite j'en serai trop triste!! Et à tous les autres médecins, sages femmes et secrétaires, je suis heureuse de revenir travailler à vos côtés et de vous retrouver bientôt!
- A toute l'équipe du service de gynécologie de la Clinique Rive Gauche, je ne pouvais pas rêver mieux comme dernier semestre. Vous avez tous été très accueillants et j'ai beaucoup appris avec chacun d'entre vous. Un merci particulier au Dr Perineau pour son implication pour la formation des internes en gynécologie médicale à la Clinique. Et bien sûr à tous les autres, Nathalie, Jérôme, Martin, Donatien, Marie X3, Caroline, Eric, Olivier et Marie Helene. J'ai été ravie de passer 6 mois de plus à vos côtés en remplacements.
- A ma super promo, Melissa, Marion, Melanie et Marion. Je suis fière de vous compter parmi mes amies aujourd'hui, merci pour ces belles années à vos côtés. Je sais que vous serez toutes les 4 des supers gynécologues!

Un Merci tout particulier à ma Mélissa, pour ton soutien sans failles et ton amitié qui m'est si précieuse. Vivement la suite!

- Et merci à tous (toutes) les autres internes de gygy, de belles rencontres que je ne pourrai pas toutes citer mais qui ont toutes à leur façon contribué à rendre ces 4 années plus belles!

A mes amis,

- A celles de toujours, celles avec qui on ne compte même plus les années, ma team d'aveyronnaises en or. Je suis émue à l'idée de me dire qu'après toutes ces années vous êtes encore toutes là de près ou de loin pour m'accompagner dans tous les moments importants. Merci pour votre si précieuse amitié, Cam, Loulou, Ju, Lise, Nath, Marie, Julia, Popo, Aude, Louise, Margaux et Margot, Fa et Léa.
- A mes colocs préférées,
Cam, oui tu mérites d'apparaître 2 fois dans ces remerciements. Sans toi je n'aurai

jamais terminé ces études. Je suis émue et fière d'être ta témoin, il me tarde de voir ce que la suite nous réserve. Merci pour tout.

Melou, que de souvenirs déjà, de soirées, de folies et beaucoup de beaux moments d'amitié, merci d'être toi.

Claudia, la force tranquille de la coloc. Merci pour ton beau sourire permanent (sauf quand tu râles après Lulu) et notre belle amitié.

Et Valou bien sûr, le 5ème coloc qui a toujours été là aussi. Je te fais confiance pour prendre bien soin de Cam mais je ne me fais aucun soucis. Promis on va tout donner pour la robe du jour J !

- A tous les autres copains de fac, partis loin ou restés toulousains, que de souvenirs, de soirées, de voyages...
A Lélé, Alizouille qui nous manque, Alice, Vella, Xav et Popo, Roro et Cha, Thomas, Coline, Alex, Adri et Ludo... merci pour toutes ces années, ces études n'auraient pas eu la même saveur sans vous tous.
- A Benjito le futur parrain, viens nous voir plus souvent dans le sud, tu nous manques !
- Et puis à tous les supers copains qui complètent ce beau tableau, Clementine et Louis, Nico et Mylene, Lucas, Max, Adrien et Paula...

A ma famille,

A mes parents et grands-parents, merci pour tout ce que vous m'avez transmis et tout ce que vous avez fait pour moi, sans vous je n'en serai jamais arrivée là. J'espère vous rendre fiers aujourd'hui. Je vous aime.

A Jasmine, la plus jolie des nièces.

A mes beaux-parents, merci de m'avoir accueilli dans votre belle famille. Je suis très heureuse d'en faire partie. Merci infiniment pour toutes vos attentions et tout ce que vous faites pour Edouard et moi depuis le début.

A Louise et Greg et à mes neveux et nièces adorés, Etienne, Eléonore et Elise. On a hâte de venir vous voir à 3 à Londres !

A mes oncles et tantes, à tous mes cousins, merci pour tous ces beaux souvenirs en famille. A Juju merci d'être là ce soir, j'espère que tu as apporté la guitare !

Et Enfin et surtout,

A Edouard, mon bonheur au quotidien, merci pour ton amour et ton soutien inconditionnel depuis toutes ces années. La vie est si douce à tes côtés, et je sais que la suite ne sera que plus belle. Je t'aime infiniment.

Et au petit homme qui a élu domicile sous mon nombril, papa et maman ont hâte de te rencontrer.

TABLE DES MATIERES

CONTEXTE	11
1. Le gène HNF1B	11
2. Malformations génitales féminines.....	14
3. Fonction ovarienne.....	15
<i>La fonction de reproduction</i>	15
<i>Dosage de l’Hormone Anti Mullerienne (AMH)</i>	16
<i>Comptage des follicules antraux (CFA)</i>	20
<i>Evaluation de la Reserve ovarienne</i>	20
4. Hypothèses de la recherche.....	21
ETUDE PERSONNELLE	22
POPULATION	23
METHODE	24
1/ <i>Elaboration du protocole</i>	24
2/ <i>Clinique</i>	25
3/ <i>Biologie</i>	26
4/ <i>Echographie pelvienne</i>	26
5/ <i>Analyses statistiques</i>	27
RESULTATS	28
1/ <i>Résultats généraux de la population</i>	28
2/ <i>Résultats concernant la fonction ovarienne</i>	33
DISCUSSION	40
CONCLUSION	47
BIBLIOGRAPHIE	48
ANNEXES	53

CONTEXTE

1. Le gène HNF1B

- Généralités

Le gène HNF1 beta (Hepatocyte nuclear factor-1-beta) antérieurement connu sous le nom de TCF2 (transcription factor 2) a été isolé pour la première fois par *Abbot et al* en 1990. (1)

La maladie liée à HNF1B, aussi appelée diabète MODY-5, HNF1B-MODY ou kystes rénaux et diabète (RCAD pour Renal Cysts And Diabetes) est une maladie héréditaire rare dont la prévalence est incertaine mais estimée à environ 1/67 000 personnes.

HNF1B appartient à la famille des gènes du développement au rôle essentiel pendant l'organogénèse. Ce gène code pour le facteur de transcription HNF1B qui appartient à la superfamille des protéines à homéodomaines et contrôle l'activité d'au moins 20 gènes 'cibles' identifiés dans le développement embryonnaire précoce de l'appareil uro-génital, du foie, du pancréas et des parathyroïdes. Ainsi, les anomalies de ce gène sont principalement responsables d'anomalies congénitales du rein et du tractus urinaire (CAKUT), d'anomalies du développement utérin chez la femme et d'un diabète non insulino-dépendant type MODY (maturity-onset diabetes of the young). (OMIM 189907) (2)

D'autres organes peuvent être touchés de façon moins fréquente, les différentes atteintes sont résumées dans la Figure 1.

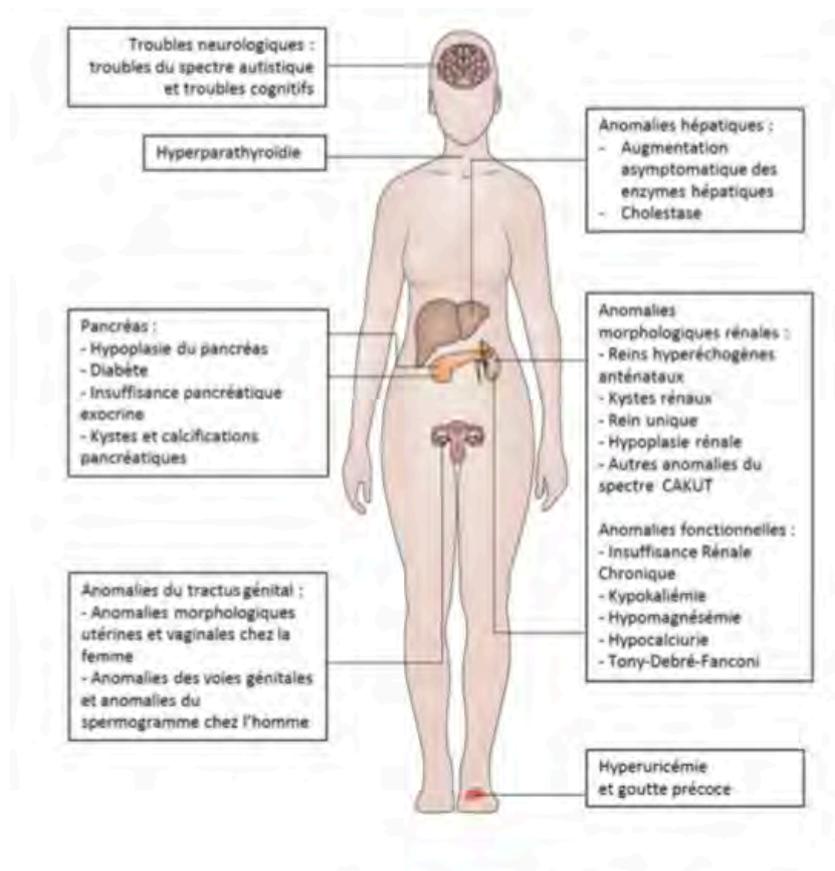


Figure 1 : Principales atteintes rénales et extra-rénales dans le cadre de mutations HNF1bêta, d'après Clissold et al. (3)

Ce gène de 9 exons est situé sur le bras long du chromosome 17 en 17q12 (OMIM 189907), il est exprimé précocement dans le rein, le foie, les voies biliaires, le thymus, les voies génitales, le pancréas, les poumons et l'intestin. La maladie HNF1 beta est donc une affection polysystémique. (4)

La première description d'une mutation associée à une pathologie a été rapportée en 1997 dans une famille japonaise au sein de laquelle des sujets étaient atteints d'un diabète MODY 5 (5). Cependant, l'expression phénotypique est le plus souvent rénale avec principalement la présence de kystes dans le parenchyme rénal.

Il existe deux types d'anomalies génétiques : une microdélétion récurrente en 17q12 médiée par un mécanisme de recombinaison homologue non-allélique, emportant le gène HNF1B en totalité (et 19 autres gènes), observée avec une fréquence variable de 50 à 60 %, et des variants ponctuels, qui sont habituellement des anomalies privées, principalement localisées dans les

exons 1 à 4. La conséquence fonctionnelle commune à ces anomalies est celle d'une haploinsuffisance du facteur HNF1B.

La transmission de ces mutations est de type autosomique dominante mais les anomalies survenues de novo sont fréquentes (environ 70 % des cas de délétion complète du gène, et environ 50 % des variants ponctuels). (6)

Peu de corrélations génotype phénotype ont été identifiées à ce jour. (3)

Il semblerait cependant que les manifestations neurologiques/troubles du spectre autistique s'observent préférentiellement chez les patients présentant une délétion. (7) De plus, la maladie rénale pourrait être plus précoce et plus sévère chez les patients avec variation ponctuelle du gène. (8)

La maladie liée à HNF1B nécessite une prise en charge multidisciplinaire associant un suivi néphrologique, diabétologique, diététique, et si besoin hépatique, gynécologique, orthophonique, psychomoteur et/ou psychologique, adapté à l'âge du patient (en pédiatrie ou en médecine d'adulte).

Un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) élaboré par les Centres de Référence des Maladies Rénales Rares et dirigé par le Pr Decramer a vu le jour en mars 2020 pour harmoniser et faciliter le suivi et la prise en charge nationale de ces patients. (9)

- Particularités gynécologiques

Lindner et al en 1999 (10) identifiait pour la première fois dans une famille norvégienne avec des kystes rénaux et un diabète type MODY, des malformations génitales chez deux des quatre femmes porteuses de la mutation (aplasie vaginale et utérus rudimentaire ou syndrome de Rokitansky). Une variation génétique au niveau de la région pseudoPOU impliquée dans la liaison à l'ADN était responsable de la synthèse d'une protéine tronquée à l'origine du tableau clinique.

Plusieurs études par la suite ont montré une corrélation entre des mutations de ce gène et la présence d'anomalies génitales plus ou moins sévères. En 2010, l'étude de *Oram et al* (11) retrouvait une prévalence élevée (18%) de mutations *HNF1B* chez des patientes porteuses de malformations génitales associées à des anomalies de développement rénal.

Ces anomalies étaient diverses, de l'utérus bicorne à l'aplasie utérine totale.

Le PNDS de mars 2020 (9) recommande une échographie abdominopelvienne systématique au moment du diagnostic mais également la réalisation d'une IRM pelvienne après l'âge des 1eres règles ou avant un projet de première grossesse. Le dépistage du diabète en pré-conceptionnel est également préconisé afin d'obtenir une HbA1c cible et de prévenir les risques malformatifs fœtaux et placentaires propres au diabète.

- Le gène WNT4

Parmi les gènes décrits comme responsables de malformations génitales chez la femme, le gène WNT4, situé sur le chromosome 1p35 (12) , a retenu notre attention.

En effet , en 2004, *Biason-Lauber et al* (13) ont décrit un cas particulier d'aplasie mullérienne et d'agénésie rénale unilatérale associée à une hyperandrogénie (OMIM 158330) due à la mutation du gène WNT4 (OMIM 603490).

Deux autres études ont décrit une mutation du gène WNT4 responsable d'un MRKH avec hyperandrogénie associé à une insuffisance ovarienne. (14,15)

Chez la souris, les ovaires femelles mutants *Wnt4* avaient moins de 10% du nombre d'ovocytes de leurs homologues hétérozygotes ou de type sauvage. (16)

WNT4 semble donc soutenir le développement embryonnaire du tractus uro-génital mais également le développement des ovocytes.

Comme nous l'avons vu, le gène HNF1B est un gène également impliqué dans le développement du tractus rénal et mullérien.

Contrairement au gène WNT4, il n'y a aucune donnée dans la littérature en ce qui concerne la fonction ovarienne ou le profil gynécologique clinique de ces patientes.

2. Malformations génitales féminines

Les anomalies congénitales du tractus génital de la femme ont une prévalence de 4 à 7 % dans la population générale. (17)

Il s'agit d'un défaut de développement des canaux de Muller responsable de malformations de l'utérus et du haut du vagin.

Le syndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) est caractérisé par une aplasie vaginale, une aménorrhée primaire et un utérus rudimentaire (OMIM 277000). D'autres malformations peuvent s'associer, l'association MURCS (OMIM 601076) regroupe une anomalie du développement utérin (MU), une agénésie rénale (R), des malformations rachidiennes cervico-thoraciques (CS) et une surdité de transmission.

Sur le plan génétique il n'a pas été identifié un gène précis du développement utérin. Il a été décrit cependant de nombreux gènes impliqués comme une monosomie du chromosome 10q26, une translocation t(12;14)(q14;q31).

La classification ESHRE/ESGE établie par la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) et par la European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) (17) est une classification anatomique des différentes formes de malformations génitales féminines. Elle regroupe plusieurs classes définies en fonction de l'origine embryologique de l'anomalie utérine. (*Annexe 1*)

U0 : utérus normal

U1 : utérus dysmorphique

U2 : utérus séparé (cloisonné)

U3 : utérus bicorpor al (bicorne)

U4 : hémi-utérus

U5 : utérus aplasique

U6 : anomalies inclassables

Les classes principales sont subdivisées en sous catégories en fonction de la variété anatomique comportant une signification clinique. Les malformations cervicales et vaginales font l'objet d'une autre catégorie et sont subdivisées en fonction de leur signification clinique.

3. Fonction ovarienne

La fonction de reproduction

La puberté correspond à l'ensemble des phénomènes de maturation somatique et psychique qui amènent l'enfant à l'état adulte et à l'acquisition de la fonction de reproduction.

Le déclenchement de la puberté est marqué par une activation du Gonadostat sous la dépendance de facteurs génétiques, neuro-endocriniens et environnementaux. Il s'agit d'une activation hormonale pulsatile en cascade de *gonadotrophin releasing hormone* (GnRH) hypothalamique qui active la sécrétion pulsatile antéhypophysaire des gonadotrophines *Luteinizing-hormone* (LH) et *Follicle stimulating hormone* (FSH).

La LH et la FSH agissent ensuite sur la sécrétion de stéroïdes sexuels au niveau ovarien.

Dès la phase pubertaire, il existe un processus de maturation folliculaire et une production des stéroïdes sexuels (oestradiol, progestérone et androgènes) au niveau des cellules de la thèque interne et de la granulosa sous le contrôle des gonadotrophines. On assiste ainsi à la mise en place et au maintien des caractères sexuels secondaires et des cycles menstruels.

Le potentiel de fertilité chez la femme est évalué par la réserve ovarienne en follicules qui va diminuer avec l'âge. Le stock de follicules primordiaux et primaires est constitué pendant la période fœtale puis décroît par des phénomènes de maturation à partir de la puberté et par atrophie folliculaire qui débute en période anténatale : 5-7 millions de follicules en période fœtale, 1 million à la naissance, 100 000 à la puberté et 1 000 à la ménopause.

Ainsi, ce stock folliculaire est déterminé dès la 20^{ème} semaine de développement du fœtus et subit une déplétion physiologique progressive au cours de la vie jusqu'à la ménopause. L'appréciation de ce stock ou réserve ovarienne est hormonale (dosage de l'AMH) et échographique (comptage des follicules antraux).

Dosage de l'Hormone Anti Mullerienne (AMH)

- L'AMH ou Hormone anti mullerienne est une glycoprotéine de 140 kD appartenant à la famille des facteurs de croissance Transforming Growth Factor Beta (TGFB) qui est impliquée dans l'embryogénèse pendant la vie fœtale.

Chez la femme, elle est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules pré antraux et antraux de petite taille <4mm à partir de la période péri-natale.

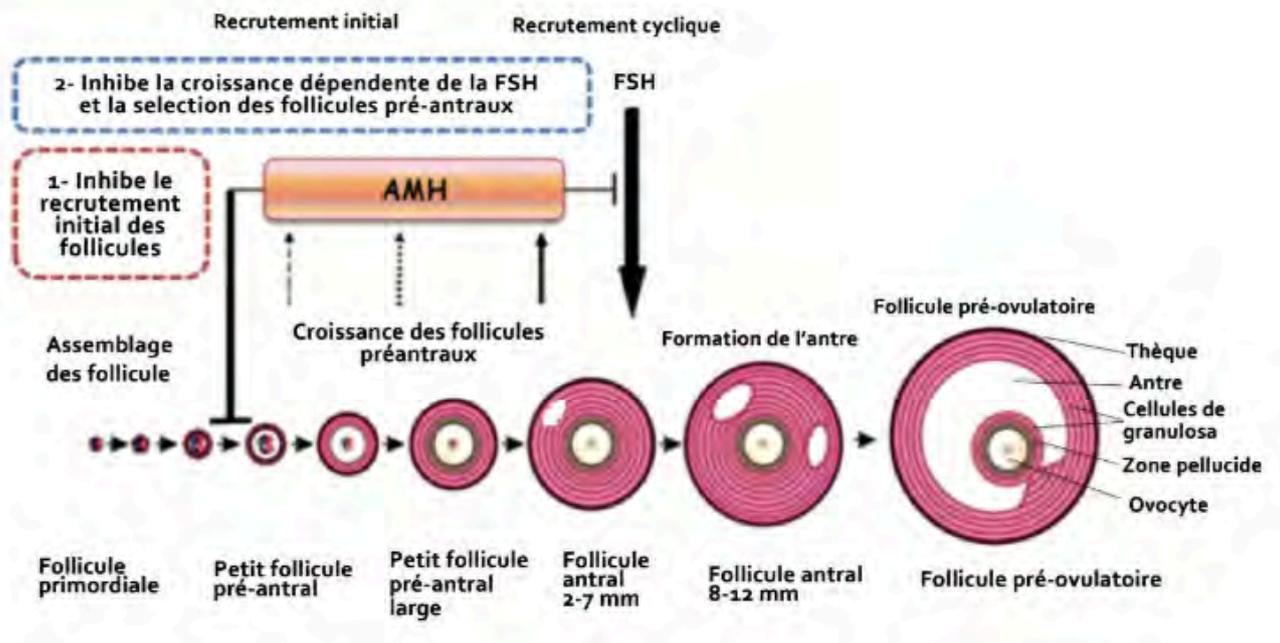
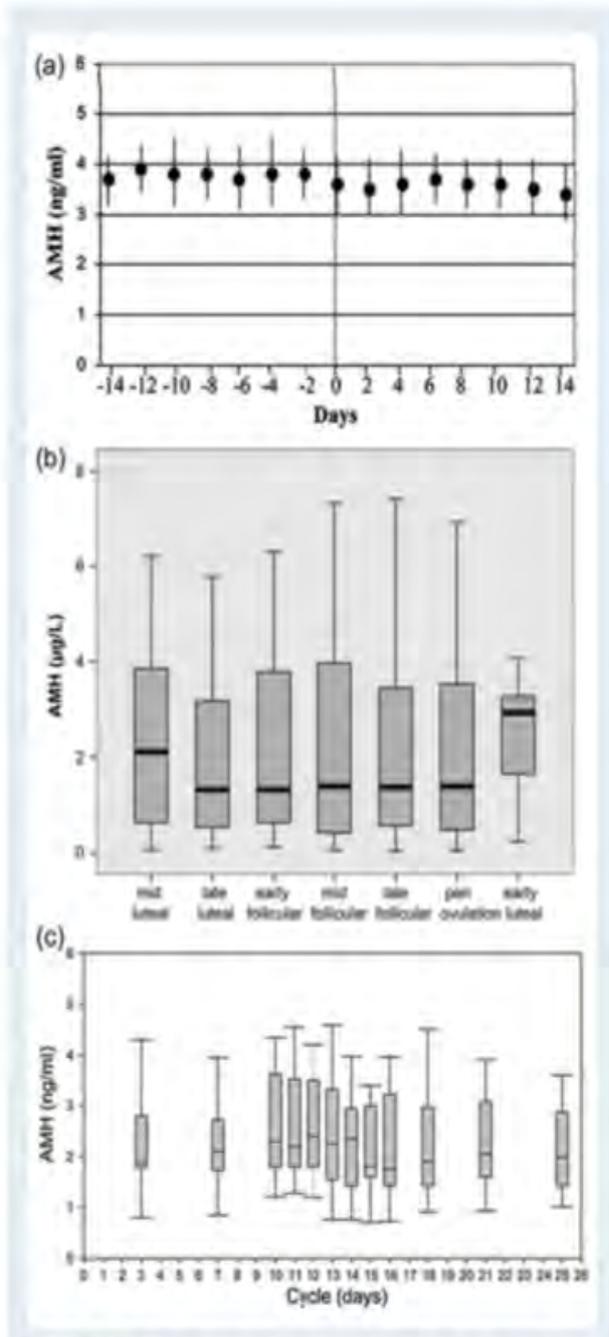


Figure 2 : Production et action de l'AMH au cours de la folliculogénèse, d'après *Broekmans et al.* (18)

A partir de la puberté, elle est impliquée dans la régulation du développement folliculaire en ayant un effet négatif sur le recrutement des follicules primordiaux (*Figure2*).

Elle permet ainsi le maintien du stock folliculaire et prévient d'une déplétion trop précoce du pool folliculaire.

Elle est un bon marqueur de la réserve ovarienne (19–22) car le taux d'AMH est corrélé au nombre de follicules pré-antraux et donc au nombre de follicules primordiaux. Ainsi un taux effondré d'AMH signe la déplétion folliculaire et l'installation d'une insuffisance ovarienne.



- Dans la majorité des études, la **concentration sérique d'AMH semble stable au cours du cycle menstruel** et peut donc être mesurée à n'importe quel moment du cycle du fait d'une variabilité inter et intra cyclique très faible. (18)(19) (*Figure 3*)

Figure 3 : Variabilité de l'AMH au cours du cycle menstruel, d'après Dewailly et al. (21)

- Concernant la **mesure de l'AMH sous traitement antigonadotrope** et notamment sous contraception oestroprogestative, les données de la littérature sont contradictoires. Dans certaines études cependant il semblerait qu'une diminution de l'ordre de 20 à 50 % soit observée lors de l'utilisation prolongée d'une COP. (23)

Une étude de cohorte basée sur 863 femmes (228 utilisatrices de COP et 504 non utilisatrices) a montré que les niveaux d'AMH étaient inférieurs de 29,8 % chez les utilisatrices par rapport aux témoins (24). Cependant, d'autres études ne retrouvent pas cette tendance (25), il convient donc d'être prudent lors de l'analyse des données des patientes sous traitement antigonadotrope.

- Actuellement, il persiste une difficulté dans la littérature pour établir des **normes d'AMH en fonction de l'âge** du fait notamment de variations importantes inter individuelles et des kits de dosages qui peuvent rendre des résultats relativement différents.

Avant 25 ans, l'évolution naturelle des taux d'AMH circulants est mal connue et ces taux semblent fluctuants. La littérature n'est pas unanime et certains papiers retrouvent une corrélation positive des taux circulants avec l'âge (26), d'autres sont plutôt en faveur d'une stabilité notamment pendant l'enfance et l'adolescence (27).

Il semblerait toutefois que l'AMH augmente initialement au cours de la période néonatale, puis diminue et présente des fluctuations mineures pendant l'enfance avant de réaugmenter à nouveau au cours du développement pubertaire. Cette augmentation est progressive et atteint un pic à environ 25 ans chez la femme, suivi d'une diminution presque linéaire jusqu'à la ménopause (28) (27).

A noter que là non plus, l'âge seuil du taux maximal n'est pas clairement défini et varie de 15,5 ans (29) à 24,5 ans (30) selon les études.

Chez les jeunes filles pré pubères la corrélation négative AMH-FSH soutient l'idée que l'AMH est un marqueur quantitatif des follicules ovariens. (27)

Après 25 ans, l'AMH a surtout un rôle prédictif de réponse à la stimulation ovarienne, avec une corrélation au nombre d'ovocytes obtenus de l'ordre de 85% lors des protocoles de PMA. (31) (32)

- Enfin, peu d'études à ce jour se sont intéressées aux **variations des taux d'AMH chez les patientes atteintes de maladies rénales chroniques.**

Une première étude en 2016 (33) montrait une diminution de l'AMH chez des patientes souffrant d'une néphropathie chronique ce qui pourrait suggérer une diminution de sa sécrétion par atteinte des cellules de la granulosa.

De plus, cette étude montrait une diminution des taux d'AMH après transplantation rénale suggérant une augmentation de la clairance de l'hormone, initialement diminuée du fait de l'insuffisance rénale. Cependant, l'impact de traitements immunosuppresseurs sur les cellules ovariennes doit également être pris en compte dans ce contexte.

D'autres études plus récentes sont également en faveur d'une diminution de l'AMH chez des patientes atteintes d'insuffisance rénale ainsi qu'après transplantation. (34–36)

Comptage des follicules antraux (CFA)

Il s'agit d'un décompte échographique des follicules antraux mesurant entre 2 et 9 mm visibles en échographie.

Le CFA constitue un bon marqueur de la réserve ovarienne (RO) car il diminue progressivement avec l'âge de façon linéaire et semble bien corrélé au nombre de follicules primordiaux, il est ainsi considéré comme un marqueur quantitatif de la RO (19,37).

De ce fait il est devenu un test de routine utilisé pour l'exploration de la RO d'une femme avant prise en charge en AMP, avec une bonne corrélation avec les taux d'AMH circulants.

C'est un examen peu coûteux relativement stable entre les cycles et au cours d'un même cycle. Cependant, comme tout examen échographique, le CFA reste dépendant de l'échographiste mais également de l'échographe. De plus, il est particulièrement difficile à réaliser chez des patientes jeunes chez qui la voie endovaginale en échographie n'est pas possible.

Enfin, certaines études ont montré une tendance à la diminution du CFA sous contraception hormonale. (38)

Evaluation de la Réserve ovarienne

Il n'y a pas de consensus à l'heure actuelle pour établir une réserve ovarienne basse en fonction de l'âge.

En 2011, L'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) a publié les critères de Bologne (39) qui permettant de définir les patientes « mauvaises répondeuses » en Fécondation In Vitro. Parmi ces critères, une baisse de la réserve ovarienne est définie comme un CFA < 5-7 follicules et/ou par une AMH < 0.5 - 1.1 ng/ml. Cependant ces critères s'adressent uniquement à des patientes infertiles et ne peuvent être transposés à la population générale.

Peu d'études se sont intéressées à la diminution de la réserve ovarienne chez les patientes fertiles et aucune définition claire n'est disponible dans cette population.

Il convient donc d'être prudent lors de l'interprétation des résultats de CFA et d'AMH chez des patientes jeunes et à priori fertiles.

4. Hypothèses de la recherche

Aucune étude dans la littérature ne décrit la fonction ovarienne des patientes porteuses d'un variant pathogène du gène HNF1B.

Il nous a donc paru important d'évaluer la réserve ovarienne de ces patientes via la mesure du taux sérique d'AMH et du CFA par échographie.

Le dépistage d'une insuffisance ovarienne débutante pourra faire l'objet d'une orientation vers un centre d'aide médicale à la procréation pour discuter d'un conseil génétique et d'une préservation de la fertilité.

Si l'hypothèse d'une atteinte de la fonction ovarienne se vérifie, nous avons la perspective d'étendre cette étude au niveau national.

De plus et compte tenu des données de la littérature, une recherche sur le profil gynécologique de ces patientes nous a paru importante pour permettre une prise en charge adaptée pluri disciplinaire et une meilleure connaissance de cette pathologie.

Nous proposons donc la recherche et la description d'anomalies utéro-vaginales par échographie pelvienne ainsi qu'un recueil de données lors d'un entretien dédié qui permettront de mieux connaître le profil gynécologique clinique de ces patientes.

ETUDE PERSONNELLE

Cette étude est réalisée dans le cadre du centre de référence des Maladies Rénales Rares (SORARE à Toulouse et MARHEA à Paris Necker). Il s'agit d'une proposition émanant du centre de référence des Pathologies Gynécologiques rares de Toulouse (PGR Toulouse) qui concerne l'étude de la fonction ovarienne et du profil gynécologique des patientes porteuses d'un variant pathogène du gène HNF1 B suivies régulièrement dans le centre de référence des Maladies Rénales Rares.

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, descriptive, transversale menée dans les centres de référence des CHU de Toulouse et Paris Necker, fondée sur les données cliniques et paracliniques pubertaires et gynécologiques des adolescentes de plus de 12 ans et des femmes adultes porteuses d'un variant pathogène du gène HNF1B.

L'objectif principal est l'évaluation de la fonction ovarienne des patientes porteuses d'un variant pathogène du gène HNF1B.

Les objectifs secondaires sont :

- Décrire les Particularités anatomiques gynécologiques utéro-vaginales échographiques
- Décrire l'évolution pubertaire : âge des 1ere règles et cycles
- Décrire les cycles menstruels avant toute contraception hormonale
- Décrire les parcours gynécologiques des patientes
- Décrire la fertilité spontanée et le déroulement des grossesses
- Décrire l'âge de la ménopause des patientes

Le critère de jugement principal est le taux d'Hormone AntiMullérienne ou AMH.

Les critères de jugement secondaires sont

- le Compte des Follicules Antraux (CFA) pour l'évaluation de la fonction ovarienne,
- les données morphologiques de l'utérus par échographie pelvienne,
- un recueil de données basé sur les caractéristiques cliniques, les antécédents médicaux des patientes concernant la puberté, leurs cycles menstruels, leurs parcours gynécologique et obstétrical.

POPULATION

Nous avons recherché dans la base de données du centre de référence des Maladies Rénales Rares (SORARE) du CHU de Toulouse et de Paris (MARHEA) les femmes éligibles à l'étude.

Cette étude concerne toutes les patientes suivies pour cette affection rare. Nous avons choisi l'âge minimum de recrutement à 12 ans car cet âge correspond à un âge moyen de l'apparition de la ménarche en France. (40)

Les critères d'inclusion étaient :

- Filles à partir de 12 ans porteuses d'un variant pathogène du gène HNF1 B et suivies dans le centre de référence des maladies rénales rares
- Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
- Consentement libre, éclairé et écrit signé par la participante ou son représentant légal si patiente mineure et l'investigateur.

Les critères d'exclusion étaient :

- Femme en incapacité de répondre
- Refus de participation de la patiente ou de son représentant légal
- Antécédent de chimiothérapie, radiothérapie, curiethérapie

Du fait des difficultés et retard liés à la pandémie de Covid 19, seules les patients du centre de Toulouse ont pu être incluses dans cette étude préliminaire.

31 patientes répondant à ces critères ont été sélectionnées pour participer à l'étude sur le centre de Toulouse.

15 patientes (48%) ont refusé de participer ou n'ont pas répondu.

Au total nous avons inclus 16 patientes (52%) pour le centre de Toulouse.

METHODE

1/ Elaboration du protocole

L'élaboration du protocole s'est effectuée de façon pluridisciplinaire entre le Centre de référence des Pathologies Gynécologiques Rares PGR Toulouse et le Centre de référence des Maladies Rénales Rares avec une équipe composée d'endocrinologues pédiatres, de gynécologues, de biologistes et de néphrologues.

Il s'agit d'une étude interventionnelle réalisée sur 3 sites regroupant les centres de référence PGR et MARHEA du CHU de Toulouse, APHP Necker et APHP de Pitié Salpêtrière.

Le projet est financé par le Centre de Référence de pathologie gynécologique rares du CHU de Toulouse dont le coordonnateur est le Dr Catherine Pienkowski.

Le protocole a été validé par le CPP Sud Méditerranée1 le 4 décembre 2020.

En parallèle, la rédaction d'un CRF initialement papier puis informatisé nous a permis de collecter nos données plus facilement et de les uniformiser entre les différents centres.

Le tableau suivant résume les différentes étapes de la mise en place de l'étude et les dates associées.

DATES	ETAPES de la mise en place de l'étude GYN HNF1
Janvier 2020	Version 1.1 du protocole
Avril 2020	Version 1.2 du protocole
23/09/2020	Version 2.0 finale du protocole
16/02/2018 n° 2038024	Déclaration CNIL
24/07/2020 n° RC31/20/0134	Accord de promotion CHU Toulouse
04/12/2020 ; IDRCB 2020-A02800-39	Accord CPP Sud Méditerranée1
16/12/2020	Information ANSM
Fevrier 2021	Elaboration de l'e-CRF
Mars 2021	Envoi des courriers au patientes
Avril 2021	Début des Inclusions au CHU de Toulouse
Juillet 2021	Convention CHU Toulouse et APHP

Une fois les étapes administratives validées, un courrier d'information et une copie de la notice d'information (*Annexes 2 et 3*) ont été adressés par courrier aux patientes leur proposant cette étude.

Un appel téléphonique a été réalisé dans le mois suivant la réception du courrier afin de programmer les examens pour les patientes consentantes.

Lors d'une consultation dédiée, le médecin investigateur réexplique le déroulement et les objectifs de l'étude, et recueille le consentement de la patiente ou de son représentant légal avant la réalisation de tout examen.

L'échographie pelvienne est réalisée le jour même avec une ordonnance préétablie spécifiant les données attendues. Les résultats sont rendus et expliqués à la patiente lors d'un entretien médical.

2/ Clinique

Les patientes sont vues lors d'une consultation dédiée pour remplir un recueil de données portant sur les antécédents gynécologiques et obstétricaux, ainsi que sur leurs antécédents personnels et familiaux.

Il n'y a aucun examen clinique lors de cette consultation.

Ce recueil de données développe les points suivants :

- IMC ou indice de masse corporelle, tabagisme, traitement au long cours, antécédent médicaux et chirurgicaux
- Date des premières règles, déroulement des cycles, usage de contraception ou de traitement hormonal, antécédent connu de malformation utérine/d'hyperandrogénie/d'endométriose/de tumeur gynécologique/de chirurgie gynécologique, âge de la ménopause
- Réalisation antérieure d'examen d'imagerie pelvienne (échographie ou IRM) et résultats le cas échéant
- Déroulement des grossesses / fertilité spontanée / Délai nécessaire pour concevoir / mode d'obtention des grossesses (spontané/PMA)
- Antécédents familiaux gynécologiques / antécédents familiaux de mutation HNF1B

3/ Biologie

Le dosage d'AMH est réalisé quelle que soit la phase du cycle le jour de la consultation après signature des consentements.

Il nécessite un prélèvement de 5 ml de sang.

Les dosages ont été centralisés dans le même laboratoire par site puisqu'ils ont tous été effectués aux CHU Toulouse et Necker.

Le dosage utilise une technique immuno-enzymatique un kit Roche Elecsys, les résultats sont exprimés en ng/ml. Le seuil de sensibilité est de 0.1 ng/ml.

4/ Echographie pelvienne

Cette échographie est effectuée le jour même dans le centre de référence après signature du consentement.

Elle est réalisée par voie abdominale et vaginale pour les patientes adultes ayant une activité sexuelle ou par voie abdominale seule pour les patientes refusant la voie vaginale ou pour les patientes vierges.

Pour des questions organisationnelles, la réalisation systématique par le même observateur par centre n'a pas été faisable et plusieurs intervenants ont pu pratiquer les mesures.

Le compte rendu d'échographie type (*Annexe 2*) précise les données suivantes :

- les dimensions de l'utérus (hauteur, diamètre antéro postérieur, épaisseur de la ligne endométriale)
- le volume des ovaires (longueur (cm) x largeur (cm) x épaisseur (cm) x 0.55) exprimé en ml
- le CFA (compte des follicules antraux) correspondant au compte de tous les follicules de 2 à 9 mm sur chaque ovaire ainsi que les éventuels follicules >10mm.
- La présence ou non d'une malformation génitale et le type de malformation.

Les malformations ont été classées selon la classification ESHRE. (17) (*Annexe 1*)

Les résultats de cet examen sont rendus et expliqués à la patiente lors d'un nouvel entretien dédié au déroulement des examens.

5/ Analyses statistiques

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Excel et sur le site (<https://www.pvalue.io>).

Les variables qualitatives ont été exprimées en valeur absolue et en pourcentages.

Les variables quantitatives sous forme de moyennes, d'écart types, de valeurs minimales et maximales.

Concernant les taux d'AMH, l'analyse a été effectuée en tenant compte de la tranche d'âge. Les taux sont comparés à celles d'une étude réalisée dans le cadre d'un projet de thèse, actuellement en cours de publication dans le centre de PMA du CHU de Toulouse.

Ce projet de thèse dirigé par le Dr N. Gatimel intitulé « Evolution de la réserve ovarienne estimée par l'AMH sérique dans une population de patientes infertiles : étude rétrospective » concerne 7470 patientes ayant consulté au CHU de Toulouse pour infertilité et a permis d'élaborer des percentiles d'AMH par tranche d'âge. (*Annexe 6*)

Nos résultats ont été comparés à ces données et analysés comme suit : <10^e percentile/ entre le 10^e et le 25^e percentile / entre le 25^e et le 50^e percentile/ entre le 50^e et le 75^e percentile.

Nous avons choisi un seuil inférieur au 25^e percentile pour définir une réserve ovarienne basse. Ce seuil ne peut être plus bas du fait du faible nombre de patientes.

Des analyses univariées ont été réalisées pour comparer l'influence de certains paramètres sur l'AMH des patientes à l'aide de tests non paramétriques (test de Mann-Whitney pour les variables qualitatives et test de Spearman pour les variables quantitatives, les effectifs comparés étant faibles).

Des analyses ajustées sur l'âge ont été effectuées à l'aide de tests du Chi 2, l'AMH n'étant interprétable que si l'âge de la patiente est pris en compte.

Du fait de faibles effectifs, des analyses multivariées complémentaires n'ont pas pu être réalisées.

RESULTATS

Il s'agit d'une analyse intermédiaire portant sur les inclusions des 16 premières patientes ayant donné leur consentement de participation au CHU de Toulouse uniquement.

1/Résultats généraux de la population

1.1 Caractéristiques cliniques de la population

Concernant les caractéristiques générales de la population, l'âge moyen est de 31 ans, 4 patientes ont un âge supérieur à 44 ans. L'IMC moyen est de 20,9, aucune patiente ne présentait une situation d'obésité.

Concernant le tabac, 3 patientes déclaraient fumer au moment du bilan, nous n'avons pas de notion de durée en paquet années.

Le type de mutation était réparti de la façon suivante : 50% des patientes présentaient une délétion et 44% un variant pathogène du gène HNF1B.

Les caractéristiques générales de la population sont détaillées dans les *tableaux 1 et 2*.

	Moyenne (écart-type)	Valeur minimale	Valeur maximale
Âge (ans)	31 (\pm 12,3)	15	51
Poids (kg)	56,6 (\pm 7,7)	43	72
Taille (cm)	164,3 (\pm 8,7)	151	180
IMC (kg/m²)	20,9 (\pm 2,4)	17,7	25,6
Tabagisme en cours (n, %)	3 (19%)		
Âge au diagnostic de la maladie HNF1B (ans)	13,8 (\pm 14,3)	naissance	38
Type de mutation			
- Délétion (n,%)	8 (50%)		
- Variant pathogène (n,%)	7 (44%)		
Circonstance de diagnostic			
- Enquête familiale (n,%)	4 (25%)		
- Anomalie anténatale (n,%)	6 (37,5%)		
- Atteinte d'organe (n,%)	6 (37,5%)		

Tableau 1 : *Caractéristiques générales de la population.*

Concernant les caractéristiques liées à la pathologie HNF1B, 15 patientes (93,75%) présentaient une atteinte rénale, 8 patientes (50%) une anomalie hépatique ou pancréatique dont 3 patientes (18,75%) un diabète MODY 5, 2 patientes un retard d'acquisition léger (12,5%) et 5 patientes (31,25%) une malformation du tractus génital.

Type d'anomalie liée à HNF1B		Nombre de patientes n (%)	
ANOMALIE RENALE		15 (93,75%)	
	Stade d'insuffisance rénale	Stade I	4 (25%)
		Stade II	2 (12,5%)
		Stade III	7 (44%)
		Stade IV	0
		Stade V	1 (6,25%)
	Anomalie morphologique	Reins multikystiques	9 (56,25%)
		Agénésie rénale	3 (18,75%)
		Hypoplasie rénale	2 (12,5%)
		Rein pelvien	0
	Dialyse	Antécédent de dialyse	1 (6,25%)
		Dialyse en cours	0
	Grefe rénale		4 (25%)
ANOMALIE PANCREAS/FOIE		8 (50%)	
	Diabète	Diabète MODY5	3 (18,75%)
		Diabète gestationnel	2 (12,5%)
	Insuffisance pancréatique exocrine	Traitement par extrait pancréatiques	5 (31,25%)
Anomalie tests hépatiques		8 (50%)	
RETARD D'ACQUISITION	Retard léger	2 (12,5%)	
MALFORMATION GYNECOLOGIQUE		5 (31,25%)	

Tableau 2 : Caractéristiques de la pathologie HNF1B dans la population.

1.2 Caractéristiques gynécologiques et obstétricales de la population

Concernant les caractéristiques gynécologiques, l'âge moyen des premières règles est de 12,6 ans et aucune patiente n'était ménopausée au moment du bilan.

On constate que 5 patientes présentaient une malformation du tractus génital, 14 patientes soit 87,5% avaient eu une imagerie antérieure à l'étude (12 par échographie et 2 par IRM pelvienne).

Seules 6 patientes déclaraient être sous contraception au moment du bilan.

Enfin, 4 patientes (25%) avaient présenté une infertilité.

Les caractéristiques gynécologiques de la population sont détaillées dans le *tableaux 3*.

Âge des premières règles (ans) Moyenne(écart type), [Min,max]	12,6 (± 1,54) [11,16]
Patientes ménopausées (n,%)	0
Cycles réguliers (n,%)	11 (68,75%)
Aménorrhée primaire (n,%)	1 (6,25%) (Cause : par aplasie utérine)
Aménorrhée secondaire (n,%)	3 (18,75%)
Spanioménorrhée >35J (n,%)	3 (18,75%)
Cycles courts <26J (n,%)	1 (6,25%)
Dysménorrhées (n,%)	2 (12,5%)
Ménorragies (n,%)	4 (25%)
Hyperandrogénie clinique (n,%)	4 (25%)
Malformation gynécologique diagnostiquée (n,%)	5 (31,25%) Type : - 4 utérus bicorne (25%) - 1 aplasie utérovaginale (6,25%)
Antécédent de kyste ovarien (n,%)	5 (31,25%)
Antécédent d'endométriose (n,%)	1 (6,25%)
Geste chirurgical gynécologique (n,%)	2 (12,5%) (Causes : kystectomie + endométriose / condylomes)

Antécédent de cancer gynécologique (n,%)	0
Antécédent d'infertilité (n,%)	4 (25%)
-tubaire	0
-ovulatoire	1
-endométriose	1
-masculine	0
-inexpliquée	2
Contraception en cours (n,%)	6 (37,5%)
-COP	3
-Progestative	1
-DIU cuivre	1
-DIU progestérone	1
Traitement hormonal autre que contraceptif (n,%)	5 (31,25%) (indications : infertilité/ infertilité /acné/acné/dysmenorrhées)
Imagerie pelvienne antérieure (n,%)	14 (87,5%)
-Echographie pelvienne	12
-IRM pelvienne	2

Tableau 3 : Caractéristiques gynécologiques de la population.

Concernant les caractéristiques obstétricales, 7 patientes (44%) ont présenté des grossesses. On relevait au total 12 grossesses dont 3 fausses couches et 10 naissances vivantes (dont une grossesse gémellaire).

1 seule grossesse a été obtenue par PMA. Le délai de conception était en moyenne de 12,2 mois. Les complications les plus fréquentes étaient les MAP (33%), la cholestase gravidique (25%) et le diabète gestationnel (16%).

5 patientes déclaraient que leur enfant avait présenté des malformations échographiques anténatales : 4 enfants présentaient des anomalies morphologiques des reins et 1 enfant un doute sur une anomalie de fermeture du tube neural qui a finalement été dédouané.

On constatait un faible poids de naissance moyen à 2,4 kg.

Enfin, parmi les 9 grossesses à terme, 44% se sont soldées par une césarienne et 56% par un accouchement voie basse.

Les caractéristiques obstétricales de la population sont détaillées dans le *tableau 4*.

Femmes ayant eu une ou plusieurs grossesses (n,%)	7 (44%)
Nombre de grossesse	12
-accouchement	9
-FCS	3
-IVG	0
-GEU	0
Désir de grossesse (n,%)	2 (12,5%)
Âge d'obtention de la grossesse (ans) Moyenne(écart type), [Min,max]	29,9 (+/- 5,5) [22,39]
Délai obtention grossesse (mois) Moyenne(écart type), [Min,max]	12,2 (+/- 15,8) [0,36]
Grossesse spontanée (n,%)	11 (92%)
Grossesse PMA (n,%)	1 (8%)
Complications en cours de grossesse	
-HTA gravidique	0
-pré éclampsie	0
-MAP	4 (33%)
-diabète gestationnel	2 (16%)
-cholestase gravidique	3 (25%)
Anomalie fœtales échographiques (n,%)	5 (42%)
Age gestationnel à l'accouchement (SA) Moyenne(écart type), [Min,max]	37,2 (+/- 2,2) [34,41]
Mode d'accouchement	
-AVB	4 (44%)
-Césarienne	5 (56%)
Taille nouveau-né (cm) Moyenne(écart type), [Min,max]	46,6 (+/- 2,7) [42,50]
Poids nouveau-né (kg) Moyenne(écart type), [Min,max]	2,4 (+/-0,63) [1,3 ;3,1]

Tableau 4 : Caractéristiques obstétricales de la population.

1.3 Antécédents familiaux de la population

Parmi les antécédents familiaux notables, 3 patientes signalaient un antécédent familial d'IOP (insuffisance ovarienne précoce avant 40 ans) au premier degré soit 19% des patientes et 2 patientes une IOP au second degré.

Parmi les patientes ayant un antécédent au 1^{er} degré, 2 de leurs sœurs ayant présenté une IOP étaient également porteuses d'une anomalie HNF1B. Dans ces 2 familles, la mère également avait présenté une IOP mais pas d'anomalie HNF1B.

L'âge moyen de ménopause chez les mères étaient de 43,2 ans.

Les antécédents familiaux de la population sont détaillés dans le *tableau 5*.

Mutation HNF1B chez les apparentés	
-1 ^{er} degré	7 (44%)
-2eme degré	2 (12,5%)
Insuffisance ovarienne précoce	
-1 ^{er} degré	3 (19%)
-2eme degré	2 (12,5%)
Âge ménopause mère (ans) Moyenne(écart type), [Min,max]	43,2 (+/- 8,79) [28, 52]
Infertilité (n,%)	4 (25%)
Endométriose (n,%)	1 (6%)
Cancer gynécologique (n,%)	
-sein	3 (19%)
-ovaire	0
-endomètre	1 (6%)
-col de l'utérus	0

Tableau 5 : Antécédents familiaux de la population.

2/ Résultats concernant la fonction ovarienne

Pour des raisons de difficulté d'interprétation et de manque de normes les patientes dont l'âge était supérieur ou égal à 45 ans (3 patientes au total) ont été exclues de l'analyse de l'AMH.

2.1 AMH

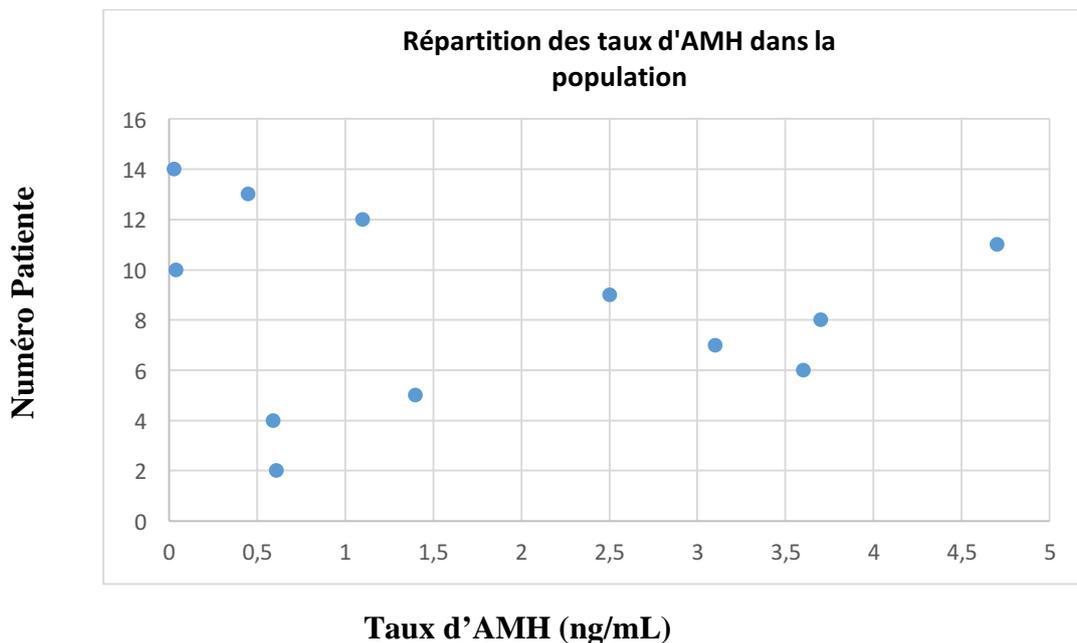
2.1.1 Distribution des résultats d'AMH

Une patiente parmi celles éligibles n'a pas pu réaliser le dosage d'AMH.
 Au total ces analyses préliminaires ont pu être effectuées sur 12 patientes.

Le *tableau 6* et le *graphique 1* détaillent les résultats globaux des taux d'AMH.

	Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	Min	Max	n
Résultat AMH (ng/mL)	1.82 (1.62)	1.25 [0.555; 3.23]	0.030 0	4,7	12

Tableau 6 : résultats d'AMH dans la population.



Graphique 1 : Distribution des résultats d'AMH dans la population.

Les patientes ont été regroupées par tranche d'âge et les données ont été comparées à celles d'une cohorte de 7470 patientes actuellement suivies dans le service de PMA du CHU de Toulouse.

Les données sont donc analysées comme suit :

<10^e percentile/ entre le 10^e et le 25^e percentile / entre le 25^e et le 50^e percentile/ entre le 50^e et le 75^e percentile.

Le *tableau 7* décrit la répartition des patientes en fonction de leur taux d'AMH ajusté sur l'âge.

Résultats d'AMH	n	Pourcentage (%)
<10 ^e percentile	4	33,3
10 ^e -25 ^e percentile	2	16,7
25 ^e -50 ^e percentile	3	25
50 ^e -75 ^e percentile	3	25
Total	12	100

Tableau 7 : Répartition des AMH par catégories.

Au total, **6 patientes, soit 50% des patientes de l'effectif ont une AMH <25^e percentile** en référence à leur tranche d'âge et peuvent donc être considérées d'après nos critères comme ayant une réserve ovarienne basse pour leur âge.

2.1.2 Facteurs pouvant influencer les résultats d'AMH

Analyses univariées

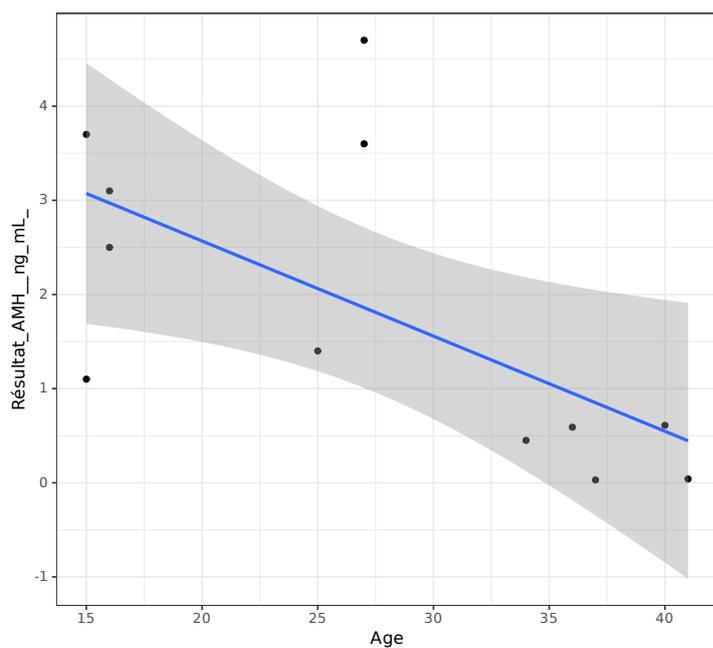
- Variables quantitatives

	Coefficient de corrélation	n	p
Age	-0.668	12	0.018
DFG estimé (mL/min/1.73m ²)	0.0608	10	0,87
HbA1C (%)	-0.535	10	0,11
IMC (Kg/m ²)	-0.0736	12	0,82

Tableau 8 : Analyses univariées des variables quantitatives en fonction des résultats d'AMH (ng/mL) Test de Spearman.

Il n'a pas été noté de corrélation entre le taux d'AMH et le degré d'insuffisance rénale, l'existence d'un diabète ou l'IMC.

Seul l'âge au bilan est corrélé de façon significative (p=0,018) aux résultats d'AMH.



Graphique 2 : corrélation entre les résultats d'AMH et l'âge.

- **Variabiles qualitatives**

		n	Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	Min	Max	P
Tabagisme	Jamais	11	1.56 (±1.41)	1.10 [0.520 - 2.80]	0,03	3,70	0,17
	Actuel	1	4.70 (±)				
Type de mutation	Délétion	7	1.75 (±1.77)	1.40 [0.245 - 2.80]	0,03	4,70	0,53
	Variant pathogène	4	2.25 (±1.63)	2.35 [0.973 - 3.62]	0,590	3,70	
Grefte rénale	Oui	3	1.55 (±1.78)	0.590 [0.520 - 2.10]	0,45	3,60	0,73
	Non	9	1.91 (±1.67)	1.40 [0.610 - 3.10]	0,03	4,7	
Diabète MODY5	Oui	2	0.245 (±0.290)	0.245 [0.143 - 0.348]	0,04	0,45	0,12
	Non	10	2.13 (±1.60)	1.95 [0.733 - 3.48]	0,03	4,7	
Insuffisance	Oui	3	0.413 (±0.323)	0.590 [0.315 - 0.600]	0,04	0,61	0,15

pancréatique	Non	9	2.29 (± 1.62)	2.50 [1.10 - 3.60]	0,03	4,7	
Anomalies des tests hépatiques	Oui	5	0.534 (± 0.561)	0.590 [0.0400 - 0.610]	0,03	1,40	0,03
	Non	7	2.74 (± 1.51)	3.10 [1.80 - 3.65]	0,45	4,7	
Malformation utérine	Oui	3	2.23 (± 2.18)	1.40 [0.995 - 3.05]	0,59	4,7	0,6
	Non	9	1.68 (± 1.54)	1.10 [0.450 - 3.10]	0,03	3,7	
Infertilité	Inexpliquée	1	0.590 (\pm -)				0,43
	Ovulatoire	1	0.450 (\pm -)				
	Non	10	2.08 (± 1.67)	1.95 [0.733 - 3.48]	0,03	4,7	
Nombre de grossesse	0	8	2.00 (± 1.41)	1.95 [0.973 - 3.23]	0,03	3,7	0,73
	1	1	0.450 (\pm -)				
	2	1	0.610 (\pm -)				
	3	2	2.37 (± 3.30)	2.37 [1.21 - 3.54]	0,04	4,7	
Ménopause avancée au 1er degré (<45 ans)	Oui	5	1.78 (± 2.03)	0.610 [0.450 - 3.10]	0,03	4,7	0,76
	Non	7	1.85 (± 1.45)	1.40 [0.845 - 3.05]	0,04	3,7	

Tableau 9 : Analyse univariée des résultats d'AMH (ng/mL) en fonction des différents paramètres qualitatifs étudiés. Test de Mann-Whitney.

Les tableaux 8 et 9 montrent qu'il n'y pas de relation statistiquement significative pour les variables étudiées concernant les taux d'AMH.

Exception faite pour la relation entre « anomalie des tests hépatiques » et AMH où on observe que les patientes ayant des anomalies hépatiques ont des valeurs d'AMH significativement plus basses que les patientes présentant des fonctions hépatiques normales ($p=0,03$). Néanmoins compte tenu des faibles effectifs ces résultats sont limités statistiquement.

Analyses ajustées sur l'âge des patientes

Nous avons donc souhaité vérifier plusieurs variables après ajustement des résultats d'AMH sur l'âge.

	Coefficient de contingence	p
Greffe rénale	0,359	0,62
Stade d'insuffisance rénale	0,772	0,12
Présence d'une malformation utérine	0,747	0,87
Diabète	0,535	0,18
Insuffisance pancréatique	0,359	0,62
Anomalie des tests hépatiques	0,548	0,16
Type de mutation HNF1B	0,445	0,43
Infertilité	0,447	0,39
Ménopause avancée au 1 ^{er} degré <45 ans	0,408	0,49

Tableau 10 : Analyse des taux d'AMH (ng/mL) ajustés sur l'âge en fonction de différents paramètres étudiés. Test du Chi 2.

Nous n'avons pas noté de corrélation significative entre le taux d'AMH ajusté sur l'âge et le type d'anomalie génétique HNF1B, l'existence d'une forme familiale, l'existence ou non d'un diabète, le degré d'insuffisance rénale ou le statut greffée rénale, la présence d'une anomalie des tests hépatiques ou d'une insuffisance pancréatique exocrine, la présence d'une malformation du tractus génital, un antécédent personnel d'infertilité ou un antécédent de ménopause précoce familiale au 1^{er} degré.

Au total, aucun facteur de risque d'AMH basse n'a pu être mis en évidence dans notre population.

2.2 Echographie pelvienne et CFA

Parmi les 16 patientes, 1 seule patiente n'a pas pu réaliser l'échographie pelvienne demandée.

2.2.1 Distribution des résultats de CFA

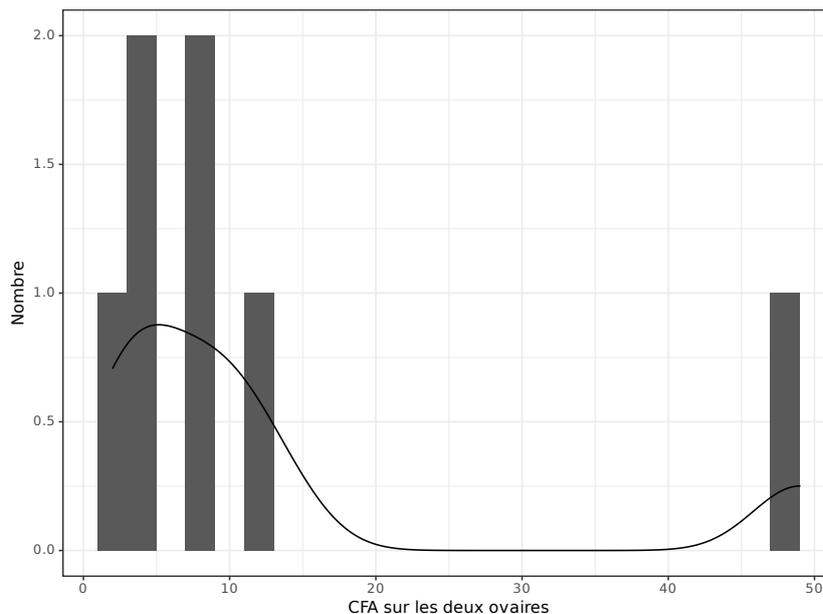
Malgré le compte rendu type demandé lors de la réalisation de l'échographie pelvienne, le CFA n'a pas été réalisé chez 6 patientes.

En excluant les patientes dont l'âge était >45 ans, l'analyse du CFA n'a pu être effectuée que chez 7 patientes.

Le *tableau 11* et le *graphique 3* détaillent les résultats globaux de CFA.

	Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	Min	Max	n
Résultat CFA sur les 2 ovaires	12.9 (16.4)	9.00 [4.00; 11.0]	2	49	7

Tableau 11 : Résultats du CFA dans la population



Graphique 3 : Distribution des valeurs de CFA dans la population

Du fait des faibles effectifs et du biais inter opérateurs, des analyses statistiques n'ont pas été réalisées sur les résultats de CFA.

2.2.3 Autres données échographiques

Malformations utérines

Sur 15 patientes, 11 patientes (73%) ne présentaient pas de malformations utérines.

Parmi les 4 autres patientes (27%) :

- 3 patientes (20%) présentaient un utérus bicorne
- 1 patiente (6,7%) présentait une aplasie utéro vaginale complète.

Mensurations utérines et ovariennes

Le tableau 12 résume les différentes données échographiques relevées disponibles concernant les mensurations utérines et ovariennes des patientes.

		Moyenne (écart-type)	Médiane	Min	Max	n
UTERUS	Longueur(mm)	75,5 (12,4)	80	57	96	13
	Largeur (mm)	46,5 (14,1)	45	20	68	14
	Hauteur (mm)	38,14 (14,1)	34,5	20	74	14
	Endomètre (mm)	6,4 (1,64)	6	4	9	10
OVAIRE DROIT	Longueur(mm)	29 (8,07)	26,5	16	48	14
	Largeur (mm)	17 (4,45)	17,5	10	25	14
	Hauteur (mm)	17,9 (5,4)	19	8	30	14
	Volume (mL)	4,7 (2,77)	5	1,4	10	14
OVAIRE GAUCHE	Longueur(mm)	28,6 (8,6)	28,5	13	45	14
	Largeur (mm)	17,1 (7,02)	16	8	30	14
	Hauteur (mm)	19,7 (4,8)	19,5	11	27	14
	Volume (mL)	4,9 (2,99)	4,6	1,2	13	14

Tableau 12 : Mensurations utérines et ovariennes dans la population étudiée

DISCUSSION

Cette étude a été initiée et organisée par le centre de référence de Pathologies gynécologiques rares du CHU de Toulouse, elle avait pour objectif d'étudier la fonction ovarienne et le profil gynéco-obstétrical des patientes atteintes d'une affection HNF1B.

Il s'agit des résultats préliminaires d'une étude pilote sur les sites du CHU de Toulouse et Paris Necker et Pitié Salpêtrière. Les résultats actuels concernent uniquement les patientes du CHU de Toulouse.

FONCTION OVARIENNE

- Si les anomalies de développement utérin ont bien été décrites dans le cadre de la maladie liée à HNF1B (11), notre étude préliminaire portant sur 16 patientes atteintes de cette pathologie est la première à analyser la fonction ovarienne et les caractéristiques gynéco-obstétricales de ces patientes.

Les résultats notent que 50% des patientes présentent une AMH inférieure au 25^e percentile pour leur tranche d'âge et peuvent donc être considérées comme ayant une réserve ovarienne basse.

Il faut toutefois nuancer ces résultats qui portent sur un très faible effectif de patientes.

De plus, peu d'études évaluent les données d'AMH dans la population générale, nos résultats ont donc été comparés à une population de patientes infertiles ce qui rend ces deux populations non strictement comparables.

Concernant la mesure du CFA, nous n'avons pas pu effectuer d'analyses statistiques du fait du trop faible nombre de mesures réalisés chez nos patientes et du risque important de biais inter observateur. Toutefois, en se basant sur les résultats d'une étude publiée en 2011 concernant 362 patientes établissant des valeurs normales et interquartiles du CFA âge par âge (41), 6 patientes sur 7 ont des résultats de CFA <50^e percentile ce qui va dans le sens de nos résultats bas d'AMH.

- Malgré un faible niveau de preuve, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre les paramètres étudiés pouvant influencer la réserve ovarienne et la diminution de l'AMH ajustée sur l'âge.

Concernant les formes génétiques de la pathologie HNF1B, nous n'avons pas retrouvé de lien avec les taux d'AMH. Les corrélations génotype-phénotype étant difficile à mettre en évidence dans cette pathologie, une étude de plus grande envergure sera nécessaire pour trouver un éventuel lien chez ces patientes.

Nous n'avons pas noté de diminution de la réserve ovarienne en fonction du degré d'insuffisance rénale ou chez les patientes greffées.

Chez les patientes atteintes de maladies rénales chroniques ou greffées rénales certaines études ont pourtant montré une diminution des taux d'AMH (33–36), cependant la plupart des

données concernent des patientes dialysées ou greffées et non des patientes en insuffisance chronique modérée, sévère ou terminale non encore dialysée ou greffées.

De plus, dans la pathologie HNF1B avec néphropathie, les taux d'AMH pourraient résulter de plusieurs mécanismes opposés : peut-être une diminution de la réserve ovarienne en lien avec HNF1b et en sens inverse une augmentation de l'AMH consécutive à une diminution du catabolisme tubulaire rénal de l'AMH. Une étude avec appariement sur l'âge et le type d'insuffisance rénale (exemple, polykystose rénale dominante) seraient nécessaire pour approfondir ces données.

Concernant les patientes diabétiques, une étude datant de 2012 et comparant 89 patientes diabétiques de type 2 à 73 patientes saines appariées sur l'âge et l'IMC notait une diminution du CFA et une augmentation de la FSH dans le groupe diabète. (42) On sait également que le diabète de type 1 est l'une des étiologies connues d'insuffisance ovarienne précoce par auto immunité (43). Cependant, les mécanismes propres au diabète MODY sont différents et aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à la réserve ovarienne de ces patientes.

On constate également qu'il n'y a pas de diminution de la réserve ovarienne chez les patientes présentant une malformation utérine ce qui différencie ce gène du gène WNT4 (14,15).

Concernant l'utilisation d'une contraception, seulement 2 patientes étaient sous contraception oestroprogestative au moment du bilan ce qui rendaient les analyses non réalisables. Cependant il convient de mentionner qu'une de ces 2 patientes présentait une AMH <10^e percentile pour son âge (0,03 ng/mL à 37 ans) ce qui paraît être trop bas pour être imputable uniquement à sa contraception. (23)

Aucune relation significative n'a été retrouvée chez les patientes infertiles. Parmi elles, 2 patientes présentaient une infertilité dite inexplicée, une patiente présentait des cycles longs avec troubles de l'ovulation et la dernière une endométriose étendue.

Enfin, nous n'avons pas non plus retrouvé d'association significative chez les patientes avec des antécédents familiaux au 1^{er} degré d'insuffisance ovarienne précoce ou de ménopause avancée.

Au total, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'éventuels facteurs de risque d'AMH basse dans notre population.

Des études complémentaires de plus grande envergure seraient donc nécessaires afin de confirmer ces résultats.

CARACTERISTIQUES GYNECO-OBSTETRIQUES

- Parmi les 16 patientes, 5 d'entre elles (31,25%) présentaient des malformations utérines dont 4 un utérus bicorne.

Ces données échographiques étaient connues antérieurement chez toutes les patientes présentant ces malformations. La prévalence des anomalies utéro annexielles est encore mal connue dans cette population mais nos résultats semblent plus élevés par rapport aux données de la littérature où on retrouve environ 20% de malformations du tractus génital, les plus fréquentes étant les utérus bicornes. (9,11,44)

Cependant, un biais de recrutement ne peut être exclu. En effet, les patientes ayant accepté de participer à l'étude pouvaient être plus sensibilisées à sa thématique du fait de leurs propres antécédents gynécologiques.

A noter que ces 5 patientes présentaient également des anomalies morphologiques rénales associées : 3 patientes avaient des reins multikystiques et 2 patientes une hypoplasie des reins, ce qui pourrait suggérer un dépistage d'autant plus renforcé des anomalies du tractus génital en cas de présence d'une anomalie morphologique des reins.

Enfin, les anomalies gynécologiques ne semblent pas être une porte d'entrée importante dans la pathologie HNF1B puisqu'une seule patiente déclaraient avoir été diagnostiquée suite à la découverte de son utérus bicorne.

14 patientes (87,5%) ont eu une imagerie antérieure à notre étude ce qui est un bon résultat. En effet, comme le préconisent les recommandations du PNDS de 2020, une imagerie du tractus génital par IRM pelvienne chez les jeunes filles est conseillée après l'apparition des premières règles et avant un projet de première grossesse. Cependant, seules 2 patientes signalaient avoir bénéficié d'une IRM pelvienne, qui reste un examen plus sensible que l'échographie pour le dépistage des malformations du tractus génital.

- Concernant les caractéristiques gynécologiques cliniques, l'âge des premières règles (12,6 ans) est similaire dans notre population à la population générale. (40)

69% des patientes présentaient des cycles réguliers et aucune d'entre elles n'était ménopausée au moment du bilan ce qui est une donnée rassurante puisque malgré nos résultats montrant une tendance à une réserve ovarienne basse, aucune patiente n'a présenté une insuffisance ovarienne précoce <40 ans.

Les autres données cliniques gynécologiques étaient peu informatives du fait des faibles effectifs.

1 seule patiente présentait une endométriose (6,25%), 4 patientes (25%) une hyperandrogénie clinique. Il est difficile de comparer ces données à la population générale car la fréquence de ces pathologies est mal connue.

Nous n'avons noté aucun antécédent de cancer gynécologique dans notre population ce qui est un résultat rassurant car les données de la littérature font état d'une augmentation de certains cancers en cas de pathologie HNF1B, dont les cancers chromophobes du rein. (45) Enfin, concernant les cas d'infertilité, 25% des patientes signalaient avoir eu des difficultés à concevoir : 1 patiente pour des raisons ovulatoires, 1 patiente pour une endométriose et 2 patientes ont présenté une infertilité idiopathique.

D'après des données de 2012, la fréquence de l'infécondité involontaire en France après 12 mois sans contraception est estimée à 18 % par l'ENP et à 24 % par l'Obseff. Pour l'infécondité involontaire après 24 mois, ces proportions sont respectivement de 8 % et 11 %. (46) Nos résultats sont donc légèrement supérieurs mais sont peu contributifs au vu des effectifs et mériteront d'être explorés par une étude de plus grande envergure.

- o Seules 6 patientes (37,5%) déclaraient être sous contraception au moment du bilan.

Ce résultat est faible et montre l'importance d'un suivi pluridisciplinaire avec des gynécologues pour assurer à ces patientes potentiellement à risque de grossesses compliquées une protection adéquate et permettre une meilleure programmation de leurs grossesses.

- o Concernant les caractéristiques obstétricales, nous avons retenu 12 grossesses chez 7 patientes au total.

3 grossesses se sont soldées par une fausse couche précoce (25%) ce qui est un résultat plus élevé que dans la population générale où il est admis que le survenue d'une fausse couche au premier trimestre concerne environ 12% des grossesses. (47) Le délai d'obtention moyen

d'une grossesse était également supérieur avec une moyenne de 12,2 mois contre 6 mois en population générale.

Sur le plan des complications obstétricales, il y avait plus de MAP (Menace d'accouchement prématuré) qu'en population générale (33% versus 6,3%) qui reste la première cause d'hospitalisation en cours de grossesse en France. (48) La fréquence de cholestase gravidique était nettement plus élevée (25% des grossesses versus 1 à 2,5%) ainsi que la fréquence des diabètes gestationnels (16% des grossesses versus 4% en population générale). (49)

Il n'y avait par contre aucun cas signalé d'HTA gravidique ou de pré éclampsie dans notre population.

Concernant les nouveaux nés, 44% des enfants ont présenté des anomalies échographiques rénales anténatales. On constatait également un petit poids de naissance moyen de 2,4 kg. Bien que nos effectifs soient faibles, il semble qu'une vigilance obstétricale accrue soit de mise pour dépister et prendre en charge au plus tôt d'éventuelles complications et notamment la MAP, le diabète gestationnel et la cholestase gravidique. De plus, un suivi échographique régulier doit être envisagé pour ne pas méconnaître des anomalies anténatales qui sont plus fréquentes dans cette population. (43)

BIAIS/FORCES DE L'ETUDE ET PERSPECTIVES

Nos résultats concernent un faible effectif de patientes ce qui rend donc les résultats difficilement extrapolables à la population générale de patientes mutées HNF1B.

En effet, il a été difficile du fait de la pandémie de Covid 19 et de l'allongement des délais de formalités administratives de respecter les délais et d'inclure les patientes des centres de références de Toulouse et Paris comme prévu initialement dans le protocole présenté au CPP. Nous avons également eu des difficultés de recrutement avec un taux de refus de participation à l'étude ou de non réponse important de 48%. Cela peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit de patientes déjà très suivies sur le plan médical pour qui rajouter de nouveaux examens pouvaient représenter une vraie contrainte.

L'absence de groupe contrôle a pu entraîner un biais de confusion notamment pour les patientes greffées rénales et insuffisantes rénales. Cependant, nous n'avons pas retrouvé de diminution significative de l'AMH chez ces patientes.

De plus, les données de CFA n'ont pas été analysables du fait du faible nombre de patiente et du biais inter observateur inhérent à ce type de mesures spécialisées.

Enfin, les données de l'interrogatoire étaient purement déclaratives et il a pu exister un biais de déclaration.

Toutefois, il s'agit de la première étude sur la fonction ovarienne et les caractéristiques gynécologiques des patientes mutées HNF1B. Nous ne présentons que l'étude préliminaire d'une étude de plus grande envergure avec les centres de référence de Pathologies gynécologiques rares de Paris (CHU de Necker, Pitié La Salpêtrière) qui sera menée au cours de l'année 2021-2022, puis dans les années à venir.

Nos résultats semblent montrer une tendance à une diminution de la réserve ovarienne chez ces patientes. Une étude prospective à plus grande échelle au niveau Européen permettra de confirmer cette tendance et d'améliorer leur suivi gynécologique afin de pouvoir leur proposer si besoin une préservation de la fertilité.

Nos résultats ont également permis de confirmer les données de la littérature concernant la prévalence importante de malformations gynécologiques dans cette population et rappellent ainsi l'importance d'un dépistage précoce de ces anomalies.

De plus, il conviendra d'approfondir les données sur les caractéristiques gynéco-obstétricales et notamment sur la fréquence des infertilités et les complications obstétricales qui semblent plus fréquentes dans cette population.

Enfin, il faut également noter que chez les patients de sexe masculin, plusieurs études ont mentionné la présence d'anomalies de la sphère génitale : hypospadias, cryptorchidie, agénésie du canal déférent, kystes de l'épididyme et asthénospermie. Il n'est toutefois par possible à l'heure actuelle de savoir si ces anomalies font partie du spectre des conséquences rares des mutations HNF1B ou sont d'apparition fortuites. (9)(50)(51) Il serait donc particulièrement intéressant de mener une étude en parallèle sur la fonction gonadique et les caractéristiques cliniques génitales des patients masculins atteints de maladie HNF1B.

CONCLUSION

La maladie liée à HNF1B est une maladie multi systémique affectant notamment la sphère génitale avec une prévalence élevée de malformations du tractus génital dont le spectre est étendu allant de l'aplasie utérine aux malformations mineures nécessitant un dépistage précoce au moment du diagnostic de l'affection.

Cette étude préliminaire est la première à s'intéresser également à la fonction ovarienne des patientes mutées HNF1B et à leurs caractéristiques gynéco-obstétricales.

50% des patientes incluses ont présenté une AMH inférieure au 25ème percentile par rapport à leur tranche d'âge. Ces données permettent donc de mettre en évidence une population potentiellement à risque de baisse de la réserve ovarienne pour qui une information adéquate pourrait être délivrée afin d'envisager une préservation de la fertilité au cas par cas.

Sur le plan clinique, nous avons remarqué une augmentation de certaines complications obstétricales (menace d'accouchement prématuré, diabète gestationnel, cholestase gravidique) et une fréquence accrue d'infertilité.

Une étude de plus grande envergure est nécessaire afin de valider ces résultats et d'émettre des recommandations de surveillance.

Toulouse, le 13 Septembre 2021

Professeur Florence TREMOLLIÈRES
Coordinateur du D.E.S de Gynécologie Médicale
Hôpital Paule de Vigulier
330 Avenue Grande-Bretagne
T6A 70074 - 31039 Toulouse CEDEX
Tel : 05 67 77 11 88

Vu permis à uspp. "
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan


Didier CARRIÉ

BIBLIOGRAPHIE

1. Abbott C, Piaggio G, Ammendola R, Solomon E, Povey S, Gounari F, et al. Mapping of the gene TCF2 coding for the transcription factor LFB3 to human chromosome 17 by polymerase chain reaction. *Genomics*. sept 1990;8(1):165-7.
2. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet*. janv 2006;43(1):84-90.
3. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, Ellard S, Bingham C. HNF1B-associated renal and extra-renal disease-an expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol*. févr 2015;11(2):102-12.
4. Coffinier C, Barra J, Babinet C, Yaniv M. Expression of the vHNF1/HNF1beta homeoprotein gene during mouse organogenesis. *Mech Dev*. déc 1999;89(1-2):211-3.
5. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet*. déc 1997;17(4):384-5.
6. El-Khairi R, Vallier L. The role of hepatocyte nuclear factor 1 β in disease and development. *Diabetes Obes Metab*. sept 2016;18 Suppl 1:23-32.
7. Clissold RL, Shaw-Smith C, Turnpenny P, Bunce B, Bockenhauer D, Kerecuk L, et al. Chromosome 17q12 microdeletions but not intragenic HNF1B mutations link developmental kidney disease and psychiatric disorder. *Kidney Int*. juill 2016;90(1):203-11.
8. Dubois-Laforgue D, Cornu E, Saint-Martin C, Coste J, Bellanné-Chantelot C, Timsit J. Diabetes, Associated Clinical Spectrum, Long-term Prognosis, and Genotype/Phenotype Correlations in 201 Adult Patients With Hepatocyte Nuclear Factor 1B (HNF1B) Molecular Defects. *Diabetes Care*. 1 nov 2017;40(11):1436-43.
9. pnds_hnf1b.18032020.pdf [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/pnds_hnf1b.18032020.pdf
10. Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, Bostad L, Bell GI, Sovik O. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum Mol Genet*. oct 1999;8(11):2001-8.
11. Oram RA, Edghill EL, Blackman J, Taylor MJO, Kay T, Flanagan SE, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 β (HNF1B) gene are common with combined uterine and renal malformations but are not found with isolated uterine malformations. *Am J Obstet Gynecol*. oct 2010;203(4):364.e1-5.
12. Jordan BK, Mohammed M, Ching ST, Délot E, Chen XN, Dewing P, et al. Up-regulation of WNT-4 signaling and dosage-sensitive sex reversal in humans. *Am J Hum*

Genet. mai 2001;68(5):1102-9.

13. Biason-Lauber A, Konrad D, Navratil F, Schoenle EJ. A WNT4 mutation associated with Müllerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman. *N Engl J Med.* 19 août 2004;351(8):792-8.
14. Philibert P, Biason-Lauber A, Rouzier R, Pienkowski C, Paris F, Konrad D, et al. Identification and functional analysis of a new WNT4 gene mutation among 28 adolescent girls with primary amenorrhea and müllerian duct abnormalities: a French collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2008;93(3):895-900.
15. Biason-Lauber A, De Filippo G, Konrad D, Scarano G, Nazzaro A, Schoenle EJ. WNT4 deficiency--a clinical phenotype distinct from the classic Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a case report. *Hum Reprod.* janv 2007;22(1):224-9.
16. Vainio S, Heikkilä M, Kispert A, Chin N, McMahon AP. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature.* 4 févr 1999;397(6718):405-9.
17. Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van Schoubroeck D, et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Hum Reprod.* janv 2016;31(1):2-7.
18. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JSE, Broer SL, Themmen APN, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 1 nov 2008;19(9):340-7.
19. Ng EHY, Yeung WSB, Fong DYT, Ho PC. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. *Hum Reprod.* oct 2003;18(10):2169-74.
20. van Houten EL a. F, Themmen APN, Visser JA. Anti-Müllerian hormone (AMH): regulator and marker of ovarian function. *Ann Endocrinol (Paris).* mai 2010;71(3):191-7.
21. Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update.* oct 2014;20(5):688-701.
22. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* août 2017;217(2):129-40.
23. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* juin 2014;20(3):370-85.
24. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, Lidegaard Ø, Larsen EC, Friis-Hansen L, et al. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online.* déc 2012;25(6):612-9.
25. Streuli I, Fraise T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, de Ziegler D. Serum

antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril.* août 2008;90(2):395-400.

26. Elchuri SV, Patterson BC, Brown MR, Buchanan I, Mertens AC, Meacham LR. Anti-Müllerian hormone levels in American girls by age and race/ethnicity. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 1 janv 2015;28(1-2):189-93.
27. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Mouritsen A, Andersson A-M, Petersen JH, et al. Individual serum levels of anti-Müllerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: a longitudinal cohort study. *Human Reproduction.* 1 mars 2012;27(3):861-6.
28. Leader B, Baker VL. Maximizing the clinical utility of antimüllerian hormone testing in women's health. *Curr Opin Obstet Gynecol.* août 2014;26(4):226-36.
29. von Wolff M, Roumet M, Stute P, Liebenthron J. Serum anti-Müllerian hormone (AMH) concentration has limited prognostic value for density of primordial and primary follicles, questioning it as an accurate parameter for the ovarian reserve. *Maturitas.* avr 2020;134:34-40.
30. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause. *PLoS One.* 15 juill 2011;6(7):e22024.
31. Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertility and Sterility.* 1 mars 2009;91(3):705-14.
32. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update.* févr 2014;20(1):124-40.
33. Sikora-Grabka E, Adamczak M, Kuczera P, Szotowska M, Madej P, Wiecek A. Serum Anti-Müllerian Hormone Concentration in Young Women with Chronic Kidney Disease on Hemodialysis, and After Successful Kidney Transplantation. *KBR.* 2016;41(5):552-60.
34. Szydłowska I, Marciniak A, Brodowska A, Lisak M, Przysiecka S, Róžański J. Assessment of ovarian reserve as an indicator of fertility and health consequences in patients with chronic kidney disease stages 3-4. *Gynecol Endocrinol.* nov 2018;34(11):944-8.
35. Fayed A, Soliman A, Naguib M, Soliman M, Salaheldin M. Ovarian reserve in an Egyptian cohort with end-stage kidney disease on hemodialysis and after successful kidney transplantation: a prospective study. *Int Urol Nephrol.* avr 2019;51(4):737-43.
36. Stoumpos S, Lees J, Welsh P, Hund M, Geddes CC, Nelson SM, et al. The utility of anti-Müllerian hormone in women with chronic kidney disease, on haemodialysis and after kidney transplantation. *Reprod Biomed Online.* févr 2018;36(2):219-26.
37. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with

proven natural fertility. *Fertil Steril.* nov 1999;72(5):845-51.

38. D'Arpe S, Di Felicianantonio M, Candelieri M, Franceschetti S, Piccioni MG, Bastianelli C. Ovarian function during hormonal contraception assessed by endocrine and sonographic markers: a systematic review. *Reproductive BioMedicine Online.* 1 oct 2016;33(4):436-48.
39. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of « poor response » to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* juill 2011;26(7):1616-24.
40. Amselem S, Carel J-C. Croissance et puberté: évolutions séculaires, facteurs environnementaux et génétiques. :191.
41. A LM, E S, G S, C A, A T, S G, et al. Age-specific nomogram for the decline in antral follicle count throughout the reproductive period. *Fertility and sterility* [Internet]. févr 2011 [cité 1 sept 2021];95(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20797717/>
42. Isik S, Ozcan HN, Ozuguz U, Tutuncu YA, Berker D, Alimli AG, et al. Evaluation of ovarian reserve based on hormonal parameters, ovarian volume, and antral follicle count in women with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2012;97(1):261-9.
43. Christin-Maitre S, Pasquier M, Donadille B, Bouchard P. L'insuffisance ovarienne prématurée. *Annales d'Endocrinologie.* déc 2006;67(6):557-66.
44. Faguer S, Decramer S, Chassaing N, Bellanné-Chantelot C, Calvas P, Beaufile S, et al. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int.* oct 2011;80(7):768-76.
45. Chauveau D, Faguer S, Bandin F, Guignon V, Chassaing N, Decramer S. [HNF1B-related disease: paradigm of a developmental gene and unexpected recognition of a new renal disease]. *Nephrol Ther.* nov 2013;9(6):393-7.
46. SLAMA (R.), SLAMA (R.), BOUYER (J.), BLONDEL (B.), KEIDING (N.), DUCOT (B.). La fertilité des couples en France. *La fertilité des couples en France.* 2012;
47. Delabaere A, Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Gallot V, Nedellec S, et al. [Epidemiology of loss pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* déc 2014;43(10):764-75.
48. Masson E. Menace d'accouchement prématuré [Internet]. EM-Consulte. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1022639/menace-d-accouchement-premature>
49. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_547976/fr/suivi-et-orientation-des-femmes-enceintes-en-fonction-des-situations-a-risque-identifiees
50. Bockenbauer D, Jaureguierry G. HNF1B-associated clinical phenotypes: the kidney

and beyond. *Pediatr Nephrol.* mai 2016;31(5):707-14.

51. Bingham C, Ellard S, Cole TRP, Jones KE, Allen LIS, Goodship JA, et al. Solitary functioning kidney and diverse genital tract malformations associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Kidney Int.* avr 2002;61(4):1243-51.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification ESHRE des malformations utérines

La classification ESHRE/ESGE établie par la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) et par la European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) est une classification anatomique. Elle regroupe plusieurs classes définies en fonction de l'origine embryologique de l'anomalie utérine.

U0 : utérus normal

U1 : utérus dysmorphique

U2 : utérus séparé (cloisonné)

U3 : utérus bicorporéal (bicorne)

U4 : hémi-utérus

U5 : utérus aplasique

U6 : anomalies inclassables

Les classes principales sont subdivisées en sous catégories en fonction de la variété anatomique comportant une signification clinique. Les malformations cervicales et vaginales font l'objet d'une autre catégorie et sont subdivisées en fonction de leur signification clinique.

		ESHRE/ESGE classification		Female genital tract anomalies	
		Uterine anomaly		Cervical/vaginal anomaly	
		Main class	Sub-class	Co-existent class	
U0	Normal uterus			C0	Normal cervix
U1	Dysmorphic uterus	a. T-shaped b. Infantilis c. Others		C1	Septate cervix
				C2	Double 'normal' cervix
				C3	Unilateral cervical aplasia
U2	Septate uterus	a. Partial b. Complete		C4	Cervical aplasia
U3	Bicorporeal uterus	a. Partial b. Complete c. Bicorporeal septate		V0	Normal vagina
				V1	Longitudinal non-obstructing vaginal septum
				V2	Longitudinal obstructing vaginal septum
U4	Hemi-uterus	a. With rudimentary cavity (communicating or not horn) b. Without rudimentary cavity (horn without cavity/no horn)		V3	Transverse vaginal septum and/or imperforate hymen
				V4	Vaginal aplasia
U5	Aplastic	a. With rudimentary cavity (bi- or unilateral horn) b. Without rudimentary cavity (bi- or unilateral uterine remnants/ aplasia)			
U6	Unclassified malformations				
U				C	V

Associated anomalies of non-Müllerian origin:

Class U0/normal uterus



Class U1/Dysmorphic Uterus



a. T-shaped



b. Infantilis

c. Others

Class U2/septate uterus



a. Partial



b. Complete

Class U3/Bicorporeal Uterus



a. Partial



b. Complete



c. Bicorporeal septate

Class U4/Hemi Uterus

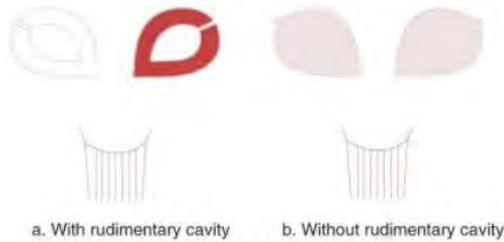


a. With rudimentary cavity



b. Without rudimentary cavity

Class U5/Aplastic Uterus



Annexe 2 : Notice d'information à l'attention des patientes mineures.

NOTE D'INFORMATION À L'ATTENTION DES PATIENTES MINEURES DE 12 -18 ANS

ÉTUDE DE LA FONCTION OVARIENNE ET DU PROFIL GYNÉCOLOGIQUE DES PATIENTES PORTEUSES D'UN VARIANT PATHOGÈNE DU GÈNE HNF1B GYN-HNF1



Votre médecin vous a expliqué que vous avez une anomalie de développement des reins pour laquelle vous êtes suivie régulièrement à l'Hôpital. Comme on vous l'a expliqué, cette anomalie de développement est due à une anomalie d'un gène nommé « HNF1B ».

Ce que nous cherchons à savoir, c'est si l'anomalie de ce gène peuvent aussi être responsable d'un mauvais fonctionnement des ovaires car aucune information n'est disponible aujourd'hui à ce sujet.

Il a été décrit dans certaines familles diverses anomalies du développement utérin dans le cadre des anomalies HNF1B mais celles-ci ne sont pas toujours recherchées chez les jeunes filles ou femmes.



C'est la raison pour laquelle les néphrologues et les gynécologues pédiatres et adultes proposent ce projet commun chez les jeunes filles et les femmes adultes présentant une anomalie du gène HNF1B dans le cadre d'une étude se déroulant dans les Centres de Référence à Toulouse et à Paris.

Tous les examens prévus dans le cadre de cette étude seront simplement réalisés sur une à 2 demi-journées.

Si vous acceptez de participer, une échographie abdominale (et vaginale si vous avez déjà eu des rapports sexuels, cet examen se fera en toute confidentialité vis-à-vis de vos parents) ainsi qu'une prise de sang seront effectuées dans le cadre de cette étude.

Cela permettra d'en savoir plus sur le fonctionnement de vos ovaires et sur la morphologie de votre utérus. Ces examens sont des examens de routine.

Nous vous demanderons simplement d'avoir bien bu avant l'échographie afin que la vessie soit pleine. La prise de sang ne sera pas différente de celles dont vous avez l'habitude, elle peut entraîner une légère douleur au moment de la piqure et un hématome.

Le questionnaire sera rempli avec le gynécologue en consultation et porte sur les cycles menstruels, leur déroulement, les anomalies du cycle et leur prise en charge, les traitements en cours ainsi que vos autres problèmes médicaux éventuels etc..

Cette consultation gynécologique spécialisée vous sera proposée avec un temps individuel seule pour remplir le questionnaire puis un temps en présence de vos parents si vous le souhaitez.

Votre médecin référent vous donnera vos résultats. Vous pourrez lui demander les résultats globaux de cette étude mais également les informations importantes concernant les résultats de cette étude.

Si une anomalie était retrouvée lors de votre bilan, votre médecin vous proposera une prise en charge adaptée.

Une partie de la prise de sang sera conservée et pourra être utilisée pour d'autres études sur cette anomalie.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude, cela ne modifiera en rien votre suivi médical habituel.

Quels sont vos droits ?

Dans le cadre de la recherche, un traitement informatique de vos données personnelles sera mis en oeuvre. Vos données seront codifiées, c'est-à-dire que personne en lisant vos réponses ne pourra vous reconnaître. Bien entendu en aucun cas vos nom ou prénom seront communiqués. Tous les documents seront codés avec vos initiales.

Les résultats globaux de cette recherche (codifiés) pourront vous être communiqués si vous le souhaitez en faisant la demande par écrit au Dr Pienkowski, ses coordonnées sont disponibles sur le document de vos parents.

Votre participation est entièrement volontaire. Personne ne peut vous y obliger, vous pouvez donc accepter ou refuser même si vos parents sont d'accord.

Si vous ne souhaitez pas participer, il suffit de le dire à vos parents et/ou à votre médecin. Vous pourrez changer d'avis à tout moment de l'étude.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin. Prenez tout le temps nécessaire pour réfléchir. Si vous acceptez de participer à cette recherche, le parent qui vous accompagne (mère ou père) devra lui aussi être d'accord pour que vous participiez.

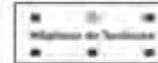
Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire ces informations.

Dr Pienkowski Catherine, endocrinologue pédiatre au CHU de Toulouse.
Responsable du centre de référence PGR (Pathologie Gynécologiques Rares)

Annexe 3 : Notice d'information à l'attention des patientes majeures.



GYN-HNF1B
Version 2.1 du 24/11/2020



NOTE D'INFORMATION à l'attention des PATIENTES MAJEURES **Etude de la fonction ovarienne et du profil gynécologique des patientes porteuses d'un variant pathogène du gène HNF1B** **GYN-HNF1**

RC31/20/0134
Version n°2.1

Promoteur de la recherche : CHU Toulouse Hôtel Dieu 2 rue Viguerie TSA 80035 - 31059 Toulouse cedex 9
Investigateur coordonnateur principal : Dr Catherine PIENKOWSKI, Hôpital des Enfants, 330 Avenue de Grande Bretagne, 31300 Toulouse

Madame,

Votre médecin vous propose de participer à une recherche dont le CHU de TOULOUSE est le promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément à vos connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche ?

Cette recherche a pour objectif de mieux connaître votre pathologie sur le plan gynécologique.

Nous aimerions savoir si des anomalies du gène HNF1B peuvent avoir un impact sur la fonction ovarienne car aucune information n'existe à ce sujet.

Nous aimerions également en savoir plus sur le profil gynécologique des patientes présentant une anomalie de ce gène et dépister d'éventuelles anomalies de l'utérus si cela n'avait pas été fait auparavant.

Comment va se dérouler cette recherche ?

Il s'agit d'une étude multicentrique menée sur le site du CHU de Toulouse ainsi qu'à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (laPitié Salpêtrière et Hôpital Necker) concernant 50 patientes adolescentes et adultes à partir de l'âge de 12 ans. Votre participation sera d'une à deux demi-journées.

Le jour de votre consultation en néphrologie, vous pourrez rediscuter de cette étude avec votre référent néphrologue et vous pourrez lui poser toutes vos questions à son sujet. Si vous acceptez de participer à cette recherche, nous vous demanderons de signer le consentement.

Un tube supplémentaire sera ajouté à votre bilan habituel pour un dosage d'AMH et nous vous demanderons de réaliser une échographie pelvienne. Un second tube sera ajouté pour la collection biologique si vous acceptez d'y participer.

A la suite de ces examens, une consultation ou téléconsultation auprès d'un gynécologue du centre PGR (Pathologies Gynécologique Rare) sera prévue pour répondre à un ensemble de questions médicales (antécédents gynécologiques, obstétricaux, personnel et familial). Il n'y aura aucun examen clinique ni gynécologique réalisé lors de cette consultation.

Qui peut participer ?

Les patientes doivent avoir plus de 12 ans et être affiliée ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale.



Que vous demandera-t-on ?

- Un tube de sang supplémentaire de 5mL sera prélevé à l'hôpital lors de la prise de sang effectuée pour le soin. Cela permettra de mesurer l'AMH (hormone Anti-Müllerienne) qui permet d'évaluer le fonctionnement des ovaires.
- Une échographie pelvienne par voie abdominale ou vaginale pour les patientes ayant déjà eu des rapports sexuels (la voie vaginale permet de mieux visualiser l'utérus et les ovaires).
- Une consultation ou téléconsultation avec un interrogatoire médical sans examen gynécologique.

Tous les rendez-vous auront été prévu au préalable et les horaires vous auront été communiqués à l'avance. Pour cela nous seront amenés à vous joindre par téléphone au préalable.

Si vous acceptez la participation à la collection biologique, un tube supplémentaire de 7mL sera également prélevé pendant la prise de sang.

La collection biologique :

Une partie des échantillons de sang prélevés (le reliquat des 5mL et les 7mL) constitueront une collection d'échantillon biologique conservée pour d'autres recherches dans le même domaine, sous la responsabilité de Dr PIENKOWSKI, investigateur coordonnateur de l'étude. La collection est constituée et stockée conformément à la réglementation en vigueur dans le CRB (centre de ressources biologiques) du CHU de Toulouse.

Quels sont les bénéfices attendus ?

En cas de découverte d'une anomalie, cela permettra une prise en charge adaptée par un gynécologue spécialiste.

Quels sont les inconvénients possibles ?

Il n'y a aucun risque pour les patientes à participer à cette étude.

- Le prélèvement sanguin fait partie du bilan annuel néphrologique. Il est effectué par ponction veineuse au pli du coude. Il peut entraîner une douleur au point de ponction et un hématome.
- L'échographie pelvienne est un examen de routine indolore pour laquelle nous vous demanderons d'avoir la vessie pleine pour la voie abdominale. La voie vaginale est également un examen indolore et ne nécessite pas d'avoir la vessie pleine.
- La participation à cette recherche n'engendra aucun frais supplémentaire par rapport à ceux que vous avez pour le suivi habituel de votre maladie.

Quelles sont les éventuelles alternatives médicales ?

En cas de refus de participation à cette étude, votre suivi médical ne sera en aucun cas impacté.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.



Information concernant le traitement de vos données

Dans le cadre de la recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard des objectifs qui vous ont été présentés. Le responsable du traitement des données est le CHU de Toulouse, représenté par son représentant légal en exercice. Le médecin de l'étude, et autre personnel de l'étude recueillent des informations à votre sujet, sur votre santé, sur votre participation dans l'étude, et sur vos données génétiques concernant votre affection. Ces informations, appelées « Informations personnelles », sont consignées sur les formulaires, appelés cahiers d'observations, fournis par le promoteur. Seules les informations strictement nécessaires au traitement et à la finalité de la recherche seront recueillies et vos données seront conservées pendant la durée de l'étude jusqu'au rapport final ou jusqu'à la dernière publication puis archivées pendant la durée conforme à la réglementation en vigueur. Afin d'assurer la confidentialité de vos informations personnelles, ni votre nom ni aucune autre information qui permettrait de vous identifier directement ne seront aisis sur le cahier d'observation ou dans tout autre dossier ou échantillon que le médecin de l'étude fournira au promoteur ou aux représentants autorisés du promoteur. Vous serez uniquement identifié(e) par un code et vos initiales. Le code est utilisé pour que le médecin de l'étude puisse vous identifier si nécessaire. Ce traitement des données a pour fondement juridique l'article 6 du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) à savoir l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi le responsable de traitement et les intérêts légitimes poursuivis par lui. De plus, au titre de l'article 9 du RGPD le responsable de traitement peut de manière exceptionnelle traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé notamment à des fins de recherche scientifique.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée) et au règlement général sur la protection des données (règlement UE 2016/679), vous avez un droit d'accès et de rectification sur vos informations personnelles. Vous pouvez aussi demander la restriction du traitement de vos informations personnelles, vous opposer à certains types de traitement de vos informations personnelles, demander que vos informations personnelles soient effacées. Cependant certaines données préalablement collectées ne pourront peut-être pas être effacées, au titre des Articles 17.3.c et 17.3.d. du RGPD si cette suppression est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs de la recherche. Vous pouvez exercer ces droits en le demandant par écrit auprès du médecin de l'étude. Le promoteur répondra à vos demandes dans la mesure du possible conformément à ses autres obligations légales et réglementaires et lorsque la loi l'exige.

Le promoteur pourra communiquer des informations personnelles aux agences réglementaires ou à ses partenaires de recherches. Ces personnes, sociétés et agences peuvent être situés dans votre pays ou dans un pays étranger. Il est possible que certains pays hors de l'EEE n'offrent pas le même niveau de protection de la vie privée que votre pays. Ainsi, en cas de transfert de données à caractère personnel hors de l'Union Européenne et/ou vers un pays ne garantissant pas un niveau de protection suffisant par rapport à l'Union Européenne ou à une organisation internationale, le responsable de traitement (promoteur) mettra en place des garanties appropriées pour ce transfert (Exemple : Clauses Contractuelles Types), conformément aux instructions de la CNIL, afin de s'assurer que les destinataires en dehors de l'Espace économique européen fournissent un niveau adéquat de protection à vos informations personnelles.

Les données seront transférées et collectées conformément à la méthodologie de référence MR090 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour laquelle le CHU de Toulouse a signé un engagement de conformité. Conformément à la réglementation française et européenne, les données de l'étude seront conservées au maximum 2 ans après la dernière publication ou jusqu'à la signature du rapport final, puis archivées conformément à la réglementation en vigueur.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.



Les autorités compétentes et le promoteur ou ses représentants autorisés pourront également avoir besoin d'accéder à vos données médicales et à votre dossier de l'étude, afin de vérifier les données recueillies dans le cadre de l'étude.

Vos informations personnelles collectées pourront être utilisées pour d'autres recherches scientifiques sur votre maladie ou sur d'autres maladies toujours conformément aux lois et aux règlements applicables. A l'issue de la recherche, si vous ne vous y opposez pas les échantillons seront conservés jusqu'à épuisement et pourront être utilisés dans le cadre de recherches ultérieures sur des pathologies similaires.

Si vous avez d'autres questions au sujet du recueil, de l'utilisation de vos informations personnelles ou des droits associés à ces informations, veuillez contacter le Délégué à la Protection des données du CHU de Toulouse (DPD@chu-toulouse.fr) ou le médecin de l'étude.

Si malgré les mesures mises en place par le promoteur vous estimez que vos droits ne sont pas respectés, vous pouvez déposer une plainte auprès de l'autorité de surveillance de la protection des données compétente dans votre pays de résidence (la CNIL pour la France sur le site <https://www.cnil.fr/fr/donnees-personnelles/plaintes-en-ligne>)

Conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine : cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de **Saint-Michelersacq** ; le promoteur de cette recherche, CHU de TOULOUSE a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de Lloyd Insurance Company (n° BARCET1954) ; les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux ; lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenu informé personnellement des résultats globaux par votre médecin des que ceux-ci seront disponibles, si vous le demandez.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser au médecin toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complété vous sera remis.

Nous vous remercions pour votre attention.



**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT
Etude de la fonction ovarienne et du profil gynécologique des patientes porteuses d'un variant pathogène du gène HNF1B**

GYN-HNF1

RC130/0134

Version 2.1

Promoteur de la recherche : CHU Toulouse Hôtel Dieu 2 rue Vignerot TSA 80015 - 31059 Toulouse cedex 9
Investigateur coordonnateur principal : Dr Catherine PIENKOWSKI, Hôpital des Enfants, 530 Avenue de Grande Bretagne, 31300 Toulouse

Je soussigné(e) _____ (nom, prénom) certifie avoir lu et compris le texte d'information qui m'a été remis.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Pr Dr _____ (nom, prénom) qui m'a expliqué la nature des objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation à cette recherche.

Je sais que la possibilité qui m'a été réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision si je le faisais n'est possible pour un médecin de médecine qui me suit dans la recherche. Cela ne signifie aucunement que cette observation et cette relation ou affiliation à des fins de recherche sont liées.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes **Saint-Michelersacq** et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le promoteur de la recherche CHU Toulouse (Hôtel Dieu 2 rue Vignerot TSA 80015 - 31059 Toulouse cedex 9) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société Lloyd Insurance Company (n° BARCET1954).

J'accepte que les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'accepte que les données échangées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatique sous la responsabilité du promoteur.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et au règlement sur la protection des données je dispose d'un droit d'accès de modification, ainsi qu'un droit à l'effacement, à la limitation du traitement des données. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche comportant des données génétiques et notamment des données génétiques puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ne pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 19) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Le promoteur conserve mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin qui constitue le promoteur de la recherche.

Mais je reconnais que je ne détiens en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de toute responsabilité à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

Je déclare ne pas être sous le coup de la loi relative à la responsabilité civile délictuelle en matière de santé.

Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le souhaite, conformément à la loi du 4 mars 1992 relative aux droits de malades et à la qualité du système de santé.

GYN-HNF1
Version 2.1 du 24/11/2009

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche « Etude de la fonction ovarienne et du profil gynécologique des patientes porteuses d'un variant pathogène du gène HNF1B », GYN-HNF1

J'accepte qu'une partie de mes échantillons biologiques soient conservés et utilisés pour de futures recherches dans le même domaine : Oui Non

Je pourrais à tout moment demander des informations complémentaires au médecin qui m'a proposé de participer à cette recherche, n° téléphone :

Fait à _____ le _____
Signature du patient/sujet

Fait à _____ le _____
Signature du médecin

Annexe 5 : Compte-rendu type d'échographie pelvienne

COMPTE-RENDU TYPE ECHOGRAPHIE PELVIENNE

N° anonymat patiente :

Date du jour =

Date des dernières règles =

Echographie pelvienne réalisée par voie abdominale / vaginale

Mensuration utérine : longueur (mm) =

Largeur (mm) =

Hauteur (mm) =

Endomètre (mm) =

Présence d'une malformation utérine = oui / non

Si oui type de malformation :

Ovaire droit

Longueur (mm) =

nombre follicules entre 2 et 9 mm =

Largeur (mm) =

nombre de follicules > 10mm =

Hauteur (mm) =

taille du/des follicules >10mm =

Volume ovarien (mL) =

Kyste ovarien =

Ovaire gauche

Longueur (mm) =

nombre follicules entre 2 et 9 mm =

Largeur (mm) =

nombre de follicules > 10mm =

Hauteur (mm) =

taille du/des follicules >10mm =

Volume ovarien (mL) =

Kyste ovarien =

Epanchement pelvien =

Présence d'une pathologie annexielle =

Autre =

Conclusion :

Echographie pelvienne normale/anormale

CFA =

Annexe 6 : Percentile d'AMH en fonction de chaque tranche d'âge.

(Issue du projet de thèse de Camille Brousse intitulé « Evolution de la réserve ovarienne estimée par l'AMH sérique dans une population de patientes infertiles : étude rétrospective)

	Percentiles d'AMH				
	10°p	25 ° p	50° p	75° p	90°p
AMH : total	0,40	1,00	2,10	3,80	6,90
AMH < 24 ans	1,19	2,10	3,30	5,20	9,56
AMH 25 ans	1,40	2,31	3,91	6,65	10,74
AMH 26 ans	0,85	1,60	3,10	6,23	9,61
AMH 27 ans	1,20	2,19	3,32	5,80	10,08
AMH 28 ans	1,10	2,03	3,31	5,35	9,24
AMH 29 ans	0,90	1,70	2,98	4,49	8,02
AMH 30 ans	0,80	1,60	2,93	4,67	7,70
AMH 31 ans	0,80	1,52	2,70	4,23	7,46
AMH 32 ans	0,60	1,30	2,35	4,02	7,09
AMH 33 ans	0,50	1,20	2,40	4,02	7,90
AMH 34 ans	0,50	1,01	2,03	3,53	5,83
AMH 35 ans	0,41	0,91	1,90	3,50	5,10
AMH 36 ans	0,30	0,80	1,80	3,15	5,30
AMH 37 ans	0,30	0,70	1,60	2,82	4,52
AMH 38 ans	0,30	0,70	1,41	2,70	4,59
AMH 39 ans	0,20	0,50	1,20	2,21	3,73
AMH 40 ans	0,17	0,48	1,10	2,20	3,90

AMH 41 ans	0,02	0,30	0,92	1,85	3,00
AMH ≥ 42 ans	0,11	0,25	0,82	1,41	3,30

Etude de la fonction ovarienne et du profil gynéco-obstétrical des patientes porteuses d'un variant pathogène du gène HNF1B

Directeur de thèse : Dr Catherine Pienkowski

Introduction : HNF1B appartient à la famille des gènes de l'organogénèse. La pathologie liée au gène HNF1B est une maladie autosomique rare touchant le développement embryonnaire précoce de l'appareil uro-génital, du foie, du pancréas et des parathyroïdes. Elle est responsable d'une atteinte rénale et d'un diabète de type MODY. Elle affecte le tractus génital féminin avec une prévalence des malformations utérines d'environ 20%. Aucune étude n'a à ce jour évalué la fonction ovarienne ni le profil gynéco-obstétrical de ces patientes.

Objectif : Evaluer la réserve ovarienne et le profil gynéco-obstétrical des patientes porteuses d'une anomalie HNF1B.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude pilote de cohorte observationnelle, coordonnée par le CRMR de Pathologies Gynécologiques rares de Toulouse (PGR Toulouse) et menée dans les CRMR PGR de Paris Necker et Pitié salpêtrière et des Maladies Rénales Rares (MARHEA de Paris et SORARE du CHU Toulouse). Le critère de jugement principal est le taux d'AMH (ng/mL), les critères de jugements secondaires sont le CFA et un recueil de données basé sur caractéristiques gynécologiques et obstétricales des patientes.

Après accord CPP (Numéro ID-RCB: 2020-A02800-39), 16 patientes ont accepté de participer dans le centre de Toulouse. Elles ont toutes bénéficié d'un dosage d'AMH, d'une échographie pelvienne et d'un interrogatoire basé sur leurs antécédents médicaux, gynécaux et obstétricaux.

Résultats : Ces résultats concernent les patientes de Toulouse, il s'agit d'une analyse préliminaire. 50% des patientes présentent une AMH <25^e percentile pour leur âge. 31,25% présentent une malformation utérine, et une fréquence accrue de complications obstétricales (MAP, cholestase gravidique, diabète gestationnel) et d'infertilité est observée.

Conclusion : Nous avons mis en évidence une population potentiellement à risque de baisse de la réserve ovarienne, ces données méritent d'être confirmées par une étude de plus grande envergure.

Study of the ovarian function and the gynecological-obstetrical profile of patients carrying a pathogenic variant of the HNF1B gene

Introduction: HNF1B belongs to the organogenesis gene family. HNF1B is a rare autosomal disorder affecting early embryonic development of the urogenital tract, liver, pancreas and parathyroids. It is responsible for kidney damage and MODY type diabetes. It affects the female genital tract with a prevalence of uterine malformations of about 20%. To date, no study has evaluated the ovarian function or the gynecological-obstetrical profile of these patients.

Objective: To evaluate the ovarian reserve and the gynecological-obstetrical profile of patients with an HNF1B anomaly.

Material and methods: This is a pilot observational cohort study, coordinated by the CRMR of Rare Gynecological Pathologies of Toulouse (PGR Toulouse) and carried out in the CRMRs PGR of Paris Necker and Pitié salpêtrière and of Rare Renal Diseases (MARHEA of Paris and SORARE of Toulouse University Hospital). The primary endpoint is the AMH level (ng/mL), the secondary endpoints are the CFA and a data collection based on gynecological and obstetrical characteristics of the patients. After CPP approval (ID-RCB number: 2020-A02800-39), 16 patients agreed to participate in the Toulouse center. They all underwent an AMH assay, a pelvic ultrasound and an interrogation based on their medical, gynecological and obstetrical history.

Results: These results concern patients from Toulouse, and are a preliminary analysis. 50% of patients had an AMH <25th percentile for their age. 31.25% had a uterine malformation, and an increased frequency of obstetrical complications (threat of premature delivery, gestational cholestasis, gestational diabetes) and infertility was observed.

Conclusion: We have highlighted a population potentially at risk of decreased ovarian reserve, these data deserve to be confirmed by a larger study.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine, spécialité Gynécologie Médicale

MOTS-CLÉS : HNF1B, malformation utérine, réserve ovarienne

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse
