

Phénotype et génotype d'une cohorte de patients présentant des anomalies mülleriennes :
Avec mise en exergue des diagnostics cytogénétiques

Paul ROLLIER (PHU)
Service de Génétique Clinique
CHU de Rennes

[Home](#) > [Journal of Assisted Reproduction and Genetics](#) > [Article](#)

Genetic analyses using chromosomal microarray and exome sequencing in fetuses and women with Müllerian duct anomalies

Genetics | Published: 21 October 2025
(2025) [Cite this article](#)



Journal of Assisted Reproduction and Genetics

[Aims and scope](#) →

[Submit manuscript](#) →

[Auriane Cospain](#) ✉, [Paul Rollier](#), [Anna Lokchine](#), [Erika Launay](#), [Ludivine Dion](#), [Alinoé Lavillaureix](#), [Godelieve Morel](#), [Laura Mary](#), [Laurent Pasquier](#), [Chloé Quelin](#), [Fabrice G. Petit](#), [Soazik P. Jamin](#), [Mélanie Fradin](#), [Bénédicte Nouyou](#), [Wilfrid Carré](#), [Régis Bouvet](#), [Lenaick Detivaud Gauthier](#), [Daniel Guerrier](#), [Marie Faucher](#), [Christèle Dubourg](#), [Sylvie Odent](#), [Marc-Antoine Belaud Rotureau](#), [Vincent Lavoue](#) & [Sylvie Jaillard](#) ✉

Transplantation utérine

2014 : 1^{ère} greffe utérine en
Suède, à Göteborg

Transplantation utérine en France

2014 : 1^{ère} greffe utérine en Suède, à Göteborg

2019 : 1^{ère} greffe utérine en France, à Paris



Greffe d'utérus à l'hôpital Foch en 2019 par le professeur Jean-Marc Ayoubi en février 2019. La première réalisée en France et qui a été couronnée de succès. | VIRGINIE BONNEFON

Transplantation utérine en France

2014 : 1^{ère} greffe utérine en Suède, à Göteborg

2019 : 1^{ère} greffe utérine en France, à Paris

2021 : 1^{ère} naissance vivante en France



Misha est née le 12 février 2021. Sa maman est la première femme en France à avoir bénéficié d'une greffe d'utérus réalisée par le professeur Jean-Marc Ayoubi en 2019 à l'hôpital Foch. | VIRGINIE BONNEFON

Transplantation utérine en France

2014 : 1^{ère} greffe utérine en Suède, à Göteborg

2019 : 1^{ère} greffe utérine en France, à Paris

2021 : 1^{ère} naissance vivante en France

Projet TULIPE au CHU de Rennes : autorisation de réaliser 16 greffes utérines



Le professeur Vincent Lavoué, chef du service de gynécologie-obstétrique du CHU de Rennes et le professeur Jean-Marc Ayoubi, chef du service de gynécologie-obstétrique et de médecine de la reproduction à l'hôpital Foch de Suresnes (Hauts-de-Seine) et auteur de la première greffe d'utérus en France. | OUEST-FRANCE

Projet de transplantation utérine au CHU de Rennes

Patientes avec aplasie utéro-vaginale (MRKH)

Projet TULIpE : 16 transplantations utérines (TU) au CHU de Rennes

- 8 issues de donneuses en état de mort encéphalique
- 8 issues de donneuses vivantes

Autorisation de transplantation en 2025.

Innovation du projet Rennais : **inclure la génétique dans le projet de TU**

- Sécurisation de la grossesse (risque d'IMG ?)
- Conseil génétique familial
- Meilleure connaissance sur le syndrome MRKH



Anomalies müllériennes & MRKH

Agénésie utéro-vaginale

=

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

1/5000 naissances féminines

MRKH de type 1 = MRKH isolée



- Absence utérus + 2/3 vagin
- Phénotype féminin
- Caryotype 46,XX

Anomalies müllériennes & MRKH

Agénésie utéro-vaginale

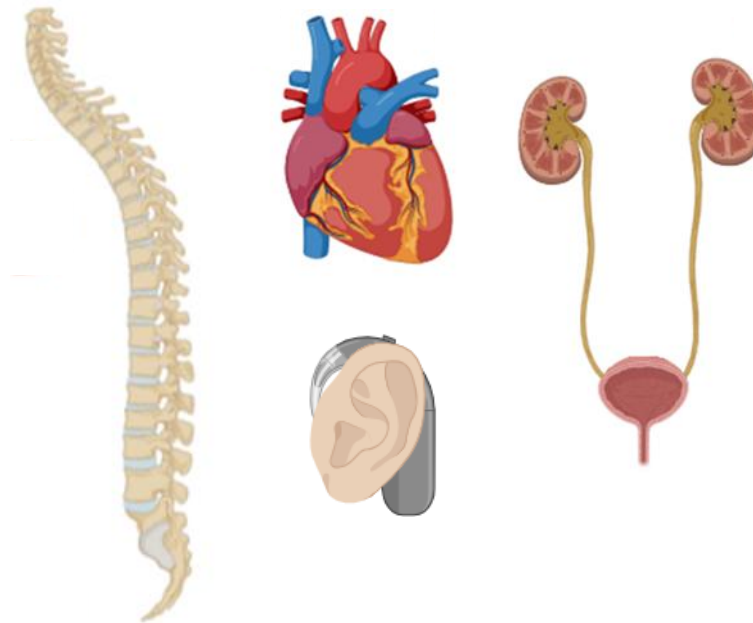
=

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

1/5000 naissances féminines

MRKH de type 1 = MRKH isolée

MRKH de type 2 = MRKH syndromique



MRKH + Atteintes
extra génitales

Anomalies müllériennes & MRKH

Agénésie utéro-vaginale

=

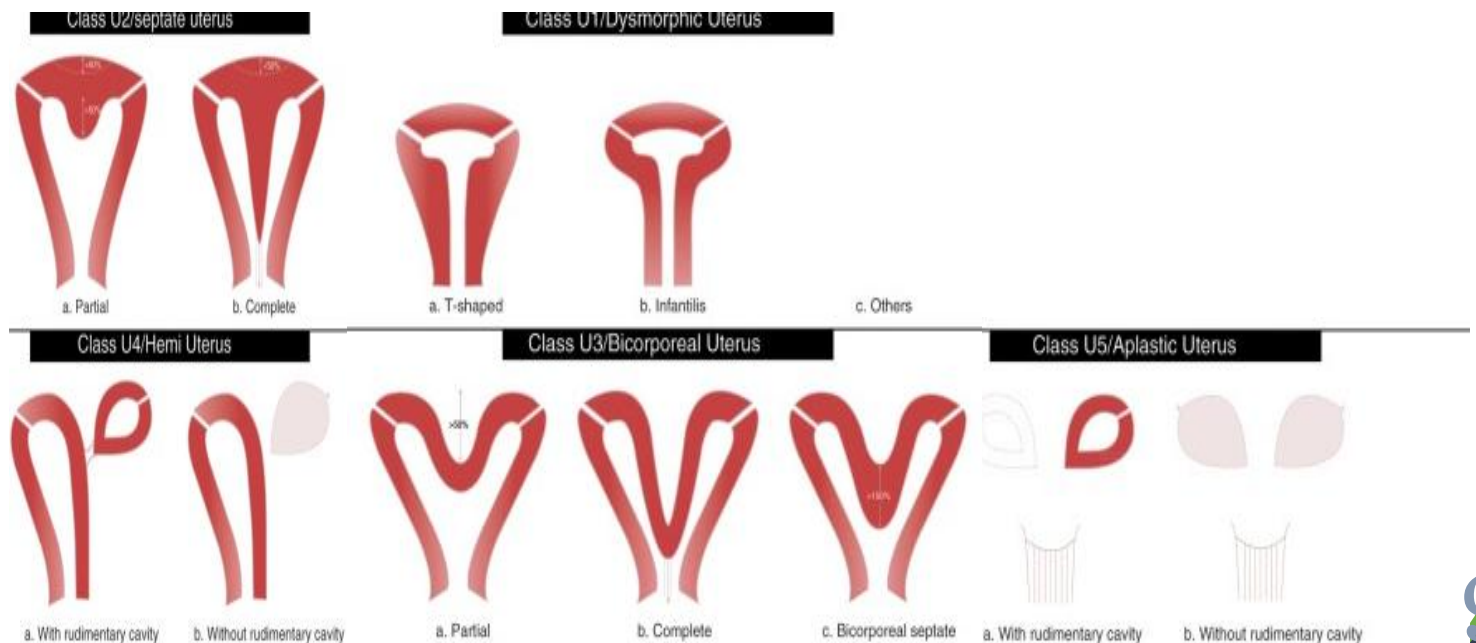
Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

1/5000 naissances féminines

MRKH de type 1 = MRKH isolée

MRKH de type 2 = MRKH syndromique

Autres anomalies müllériennes



Projet de transplantation utérine au CHU de Rennes



Consultations binômes

gynéco/génétique

Consultations de génétique

Reprise de données

rétrospectives



Bilan malformatif extensif

Bilan biologique et génétique



Concertation clinico-biologique

Discussion des inclusions

TULIpE

Cohortes Clinique et Génétique

Cohorte
« Clinique »

85 femmes
MRKH

Cohorte
« Génétique »
98 ADN

Bilan morphologique :

- Imagerie pelvienne
- Imagerie rénale
- Radiographie du rachis
- Échographie cardiaque
- Évaluation de l'audition

Bilan génétique :

- Caryotype
- ACPA
- Séquençage d'exome

+ 5 fœtus

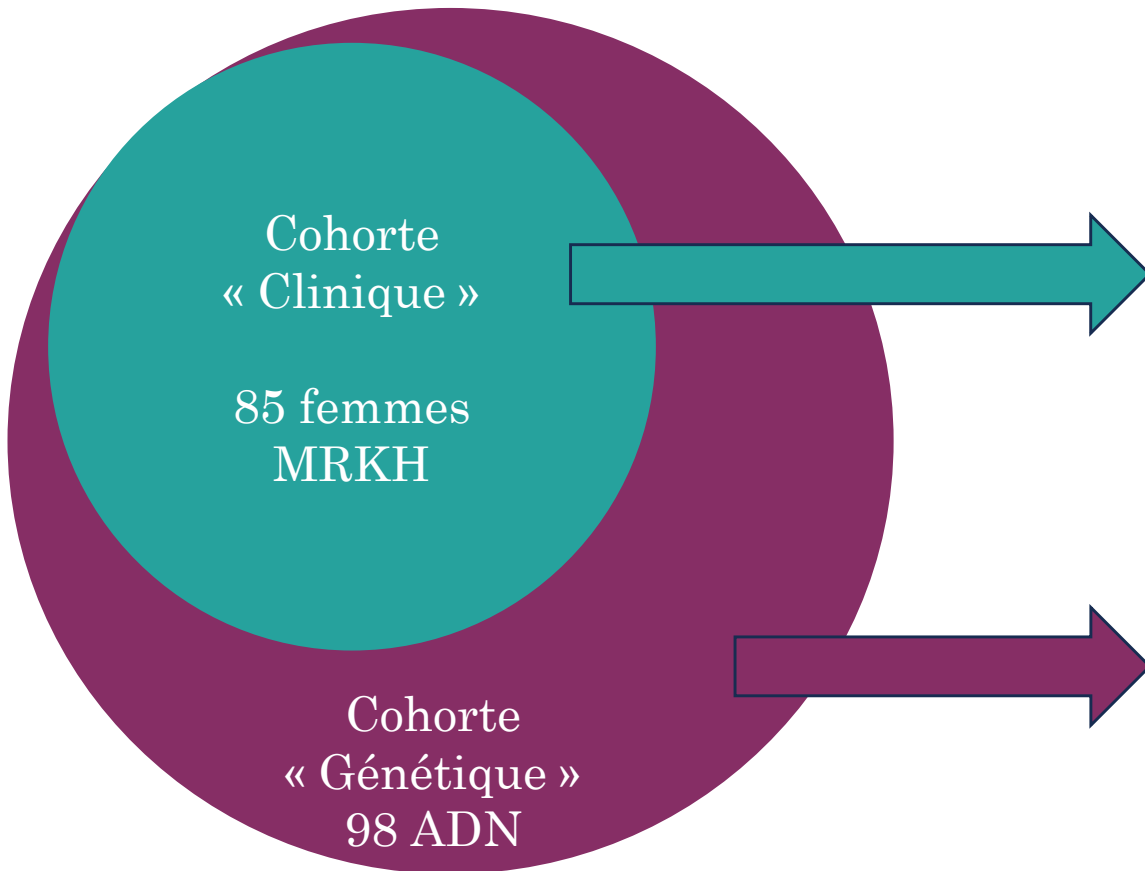
+ 9 femmes anomalies Mülleriennes autres

- 1 femme MRKH (pas de génétique)

Diagnostic majoritairement dans un contexte
d'aménorrhée primaire : 83%

Age moyen au diagnostic : 16 ans

Cohortes Clinique et Génétique



Bilan morphologique :

- Imagerie pelvienne = 85 (100%)
- Imagerie rénale = 83 (97,6%)
- Radiographie du rachis = 76 (89,4%)
- Échographie cardiaque = 53 (62,4%)
- Évaluation de l'audition

Bilan génétique :

- Caryotype = 88 (89,7%)
- ACPA = 72 (73,5%)
- Séquençage d'exome = 60 (61,2%)

+ 5 foetus

+ 9 femmes anomalies Mülleriennes autres

- 1 femme MRKH (pas de génétique)

Cohorte Clinique : 85 femmes MRKH

Phénotype gynécologique



	Nombre de patientes	% (n=85)
Aplasia utérine et cervicale	85	100%
Cornes rudimentaires	32	37,6%
Aplasia des 2/3 sup du vagin	77	90,6%
Autres anomalies génitales non Mülleriennes Hernie ovaire, agénésie ovaire, hypertrophie lèvres mineures, béance du méat urinaire, kystes ovariens	14	16,5%

Malformations associées

MRKH de type 1 : 23,5%
MRKH de type 2 : 76,5%



Malformation rénale : 39,8%

Agénésie rénale unilatérale : 14,5%
Ectopie rénale : 9,6%



Cardiopathie : 3,8%



Anomalies squelettiques : 51,4%

Rachis ++
Scoliose: 31,6%
Spina bifida: 7,9%



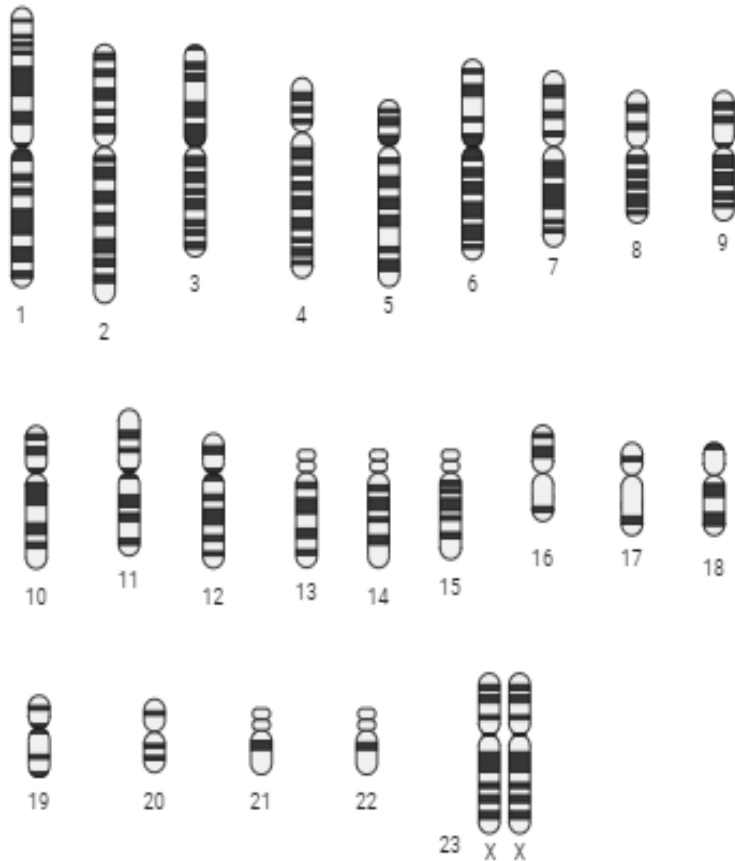
Surdité de perception : 4%



IOP : 10% quand AMH dos e

Cohorte « Génétique » : 98 anomalies Mülleriennes

Caryotype : 3/88 (3,4%)



F

Patiente avec aplasie utérine isolée et hernies inguinales dans la petite enfance.

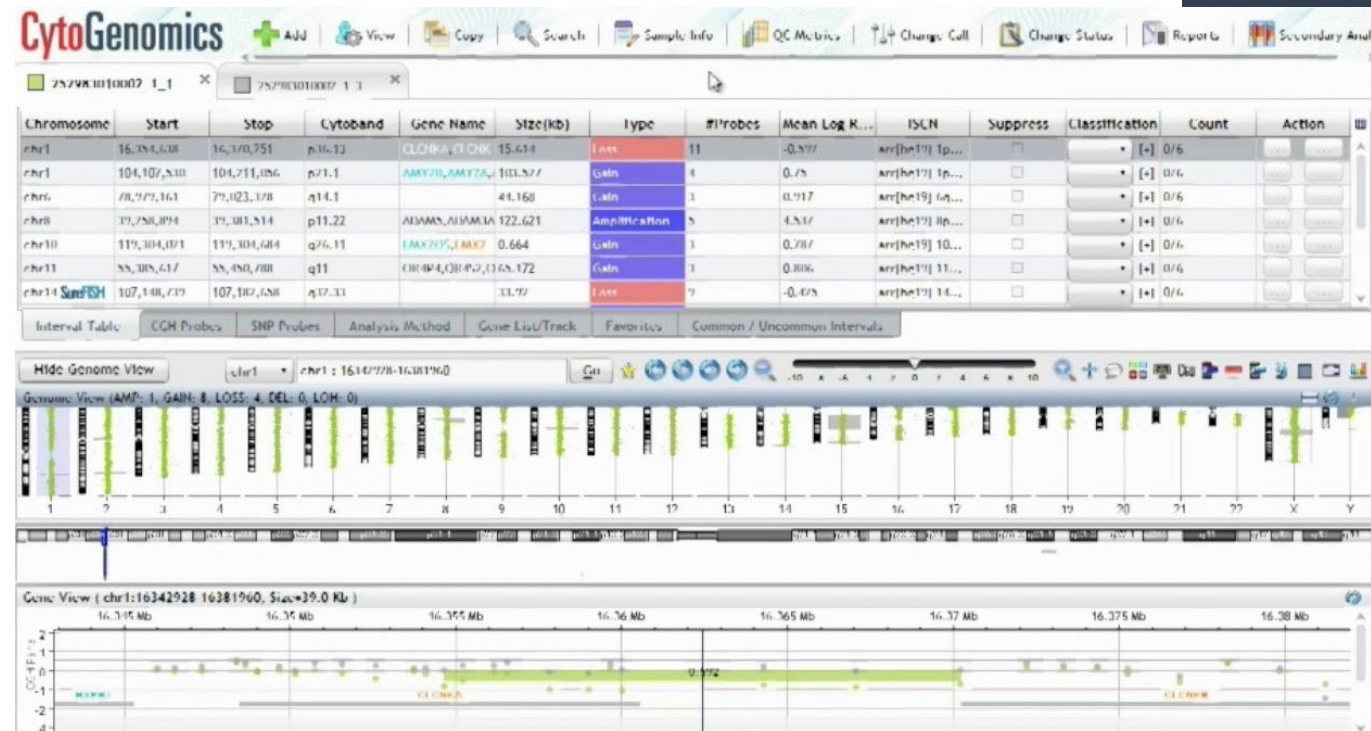
Caryotype 46,XY + variant hémizygote dans le gène *AR*

→ Syndrome d'insensibilité totale aux androgènes (SICA)

Cohorte « Génétique » : 98 anomalies Mülleriennes

CGH-array

- Puce 180K Agilent en solo contre témoin de même sexe
- Régions candidates « classiques » couvertes par la puce
- Analyse : CytoGenomics + Cartagenia



Cohorte « Génétique » : 98 anomalies Mülleriennes

CGH-array : 6/72 (8,3%) avec CNV d'intérêt



CNV pathogènes	
Del 17q12 de 1,4 Mb	MRKH + microkystes rénaux
Del 22q11.21 de 2,5 Mb	Utérus bicorne, vagin bifide, agénésie rénale unilat, scoliose, insuffisance vélaire, hypocalcémie néonat, diff scolaire
PIEV (AchromPUCe)	
Del 22q11.21 de 745 Kb LCR22B-D <i>de novo</i>	Foetus 23+7 SA. Oligoamnios. MRKH, agénésie rénale bilatérale, artère ombilicale unique
Del 22q11.21 de 389 Kb LCR22C-D pat	Cornes rudimentaires, vagin présent

x3

Cohorte « Génétique » : 98 anomalies Mülleriennes

Exome

- Kit SureSelect XT2 Human All Exon V7 puis V8 Agilent
- Séquenceur NextSeq 550
- Pipeline bioinformatique local C-GeVarA
- Analyse
 - ✓ Solo ou trio
 - ✓ Portails d'interprétation : SeqR et DIAGHO
 - ✓ Analyse : panel *in silico* de gènes candidats puis exome

seqr

seqr

An open source software platform for rare disease genomics

Already a seqr user? [Sign In](#)

Identify disease causing variants

Integrate data sources

Collaborate

ClinVar Pathogenic ★★★★★

Family 22-2414-A-04-00 Tags Review Excluded SCC Review Edit Tags

Notes Add Note

GREB1L Decipher | seqr | Gene Search frameshift variant

18:19053035 TC > T

seqr | Geno2MP | Iranome | ...

This Callset 0.50 AC=1 out of 2

ExAC 0.0 Hom=0

gnomAD v2 exomes 0.0 Hom=0

gnomAD v3 genomes 0.0 Hom=0

TopMed 0.0 Hom=0

Renal hypodysplasia/aplasia 3 (Autosomal dominant)

22-2414-A-04-00 TC/7 99, 0.47

SHOW READS

illumina



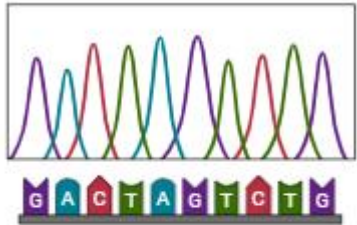
Agilent Technologies

Équipe de bio-informatique

- Pr M. de Tairac
- Dr W. Carré
- Dr B. Nouyou

Cohorte « Génétique » : 98 anomalies Mülleriennes

Exome : 8/60 (13,3%) avec SNV d'intérêt



SNV pathogènes

<i>GREB1L</i>	MRKH + agénésie rénale uni/bilatérale Pénétrance incomplète, expressivité variable, variabilité intra-familiale
<i>GATA3</i>	Syndrome HDR : hypoparathyroïdie, surdité, insuffisance rénale. Malformations utérines décrites
<i>PAX8</i>	MRKH + hypothyroïdie

x2

VUS

<i>FZD2</i>	Omodysplasia de type 2. Patiente MRKH + spina bifida + reins fusionnés. Déjà associé à des anomalies Mülleriennes. Voie <i>Wnt</i>
<i>ANAPC10 et THOC6</i>	Patiente VACTERL, microcéphalie, petite taille. <i>ANAPC10</i> : oligosyndactylie chez la souris. <i>THOC6</i> : Beaulieu-Boycott-Innes syndrome (AR), retard de croissance avec microcéphalie, anomalies cardiaques-rénales-vertébrales, IOP/endométriase/cryptorchidie

Cohorte « Génétique » : 98 anomalies Mülleriennes

Exome : données supplémentaires

Diagnostic partiel non MRKH	
<i>FBN2</i>	Explique la dilatation aortique. Syndrome Contracture/arachnodactylie/dilatation de l'aorte (AD)
<i>BSND</i>	Explique la surdité. Variants hypomorphes surdité +/- atteinte rénale (AR)
<i>C12orf57</i>	Explique dysmorphie et retard développemental. Syndrome de Temtamy (AR)

Données incidentes
<i>HBB</i> htz
<i>CFTR</i> F508del htz
<i>SDHA</i> htz

Cas clinique en exergue (1)

Patiente de 16 ans, pas de consanguinité

ATCD familiaux :

- Surdité dans la branche paternelle
- 1 frère décédé d'une malformation trachéale à 2 ans

Clinique :

- **Aplasia utérovaginale**
- Deux reins de taille normale avec **quelques microkystes d'aspect banal**
- Gibbosité dorsale à l'examen clinique
- Reste du bilan sans particularité
- Audiogramme normal

Cas clinique en exergue (1)

Patiente de 16 ans, pas de consanguinité

Clinique :

- **Aplasia utérovaginale**
- Deux reins de taille normale avec **quelques microkystes d'aspect banal**
- Gibbosité dorsale à l'examen clinique
- Reste du bilan sans particularité
- Audiogramme normal

CHROMOSOME 17q12 DELETION SYNDROME

Cytogenetic location: [17q12](#) *Genomic coordinates (GRCh38):* [17:33,500,001-39,800,000](#)

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
17q12	Chromosome 17q12 deletion syndrome	614527	AD	4

Caryotype : 46,XX

ACPA : **Délétion *de novo* de 1,41 Mb en 17q12 emportant une quinzaine de gènes dont *HNF1b***

Cas clinique en exergue (1)

Patiente de 16 ans, pas de consanguinité

Clinique :

- **Aplasia utérovaginale**
- Deux reins de taille normale avec **quelques microkystes d'aspect banal**
- **Gibbosité dorsale** à l'examen clinique
- Reste du bilan sans particularité
- Audiogramme normal

Explique le phénotype :
malformations génitales
+ kystes rénaux
+ scoliose

Caryotype : 46,XX

ACPA : **Délétion *de novo* de 1,41 Mb en 17q12 emportant une quinzaine de gènes dont *HNF1b***

Cas clinique en exergue (1)

Reins

- Kystes : 87%
- Atteinte tubulo-interstitielle
- Possible risque d'IRT, de défaillance rénale anténatale

Neurodev

- Association avec TSA et TDAH
- RPM (>50%), difficultés d'apprentissages

MODY5 (37%)

MRKH (25%)

...

CHROMOSOME 17q12 DELETION SYNDROME

Cytogenetic location: 17q12 Genomic coordinates (GRCh38): 17:33,500,001-39,800,000

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
17q12	Chromosome 17q12 deletion syndrome	614527	AD	4

Risque dans la descendance ?

Risque d'IMG sur atteinte rénale ?

Bon candidat dans une étude pilote ??

Cas clinique en exergue (2)

Patiente d'origine algérienne, pas de notion de consanguinité

ATCD familiaux :

- Infertilité de cause inconnue chez tante et grande tante maternelles.

Clinique :

- **Aplasia utérine, vagin intact.**
- Antécédent de chirurgie abdominale dans l'enfance, a priori pour hernies inguinales bilatérales
- Reste du bilan sans particularité, examen clinique sans particularité.
- **AMH élevée > 9 ng/mL**

Cas clinique en exergue (2)

Patiente d'origine algérienne, pas de notion de consanguinité

ATCD familiaux :

- Infertilité de cause inconnue chez tante et grande tante maternelles.

Clinique :

- **Aplasia utérine, vagin intact.**
- Antécédent de chirurgie abdominale dans l'enfance, a priori pour hernies inguinales bilatérales
- Reste du bilan sans particularité, examen clinique sans particularité.
- **AMH élevée > 9 ng/mL**

Caryotype : 46,XY

ACPA sans CNV pathogène

Exome : **variant faux-sens pathogène dans le gène *AR* NM_000044.6:c.1757G>C**

Cas clinique en exergue (2)

Patiente d'origine algérienne, pas de notion de consanguinité

ATCD familiaux :

- Infertilité de cause inconnue chez tante et grande tante maternelles.

Clinique :

- **Aplasia utérine, vagin intact.**
- Antécédent de chirurgie abdominale dans l'enfance, a priori pour hernies inguinales bilatérales
- Reste du bilan sans particularité, examen clinique sans particularité.
- **AMH élevée > 9 ng/mL**

Caryotype : 46,XY

ACPA sans CNV pathogène

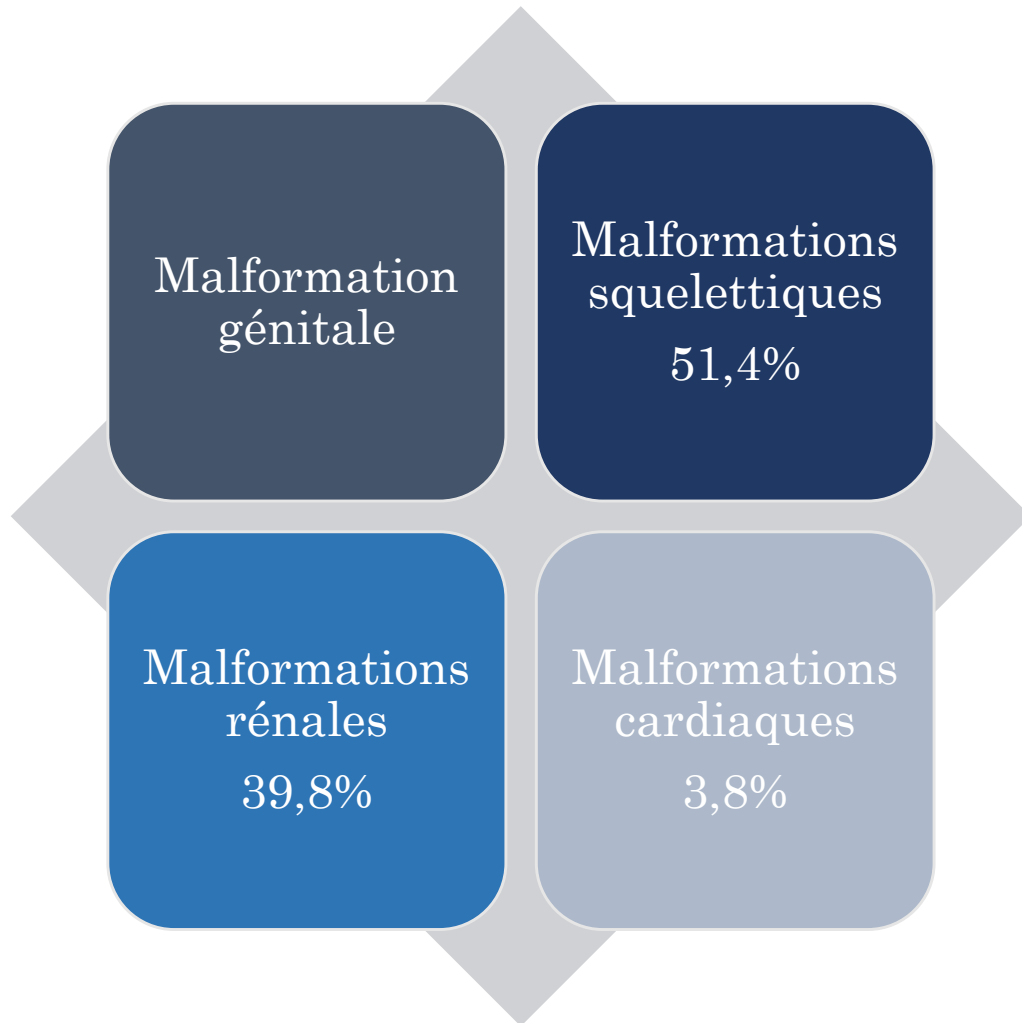
Exome : **variant faux-sens pathogène dans le gène AR**

NM_000044.6:c.1757G>C

**Syndrome d'insensibilité
complète aux androgènes
(SICA, MIM#300068), de
transmission récessive liée à
l'X**

**Reclassement du phénotype :
pas un syndrome MRKH**

Phénotype du syndrome MRKH

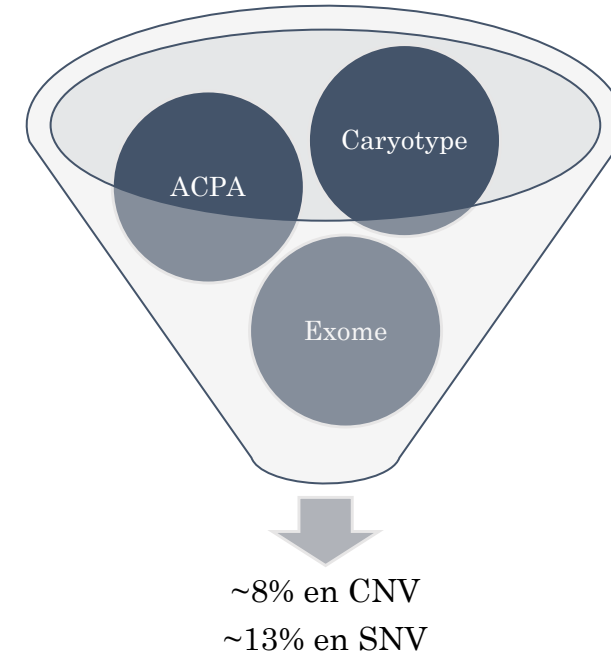


Cohérent avec la littérature.

PNDS 2021 préconisant le bilan malformatif étendu.

Importance dans le contexte d'un projet de TU.

Génotype des anomalies Mülleriennes



Nécessité de techniques autres (génomique, cartographie optique) ?

Oligogénisme ?

Origine environnementale ?

Conclusion : bilan génétique

- Caryotype ++ pour validation de la définition du MRKH
- Intérêt de l'ACPA et de l'exome
- Conforte les données de la littérature
 - Délétion 17q12 : MRKH et kystes rénaux
 - Délétion 22q11.2 : MRKH possible
 - *GREB1L* : MRKH + agénésie rénale
 - *PAX8* : MRKH + hypothyroïdie
- Exploration fonctionnelle des VSI à envisager

- Génome ? PFMG: si trio disponible (indication malformation sans DI)
 - Pas de pré-indication dédiée > intérêt du CADD

Remerciements



Service de Cytogénétique

Pr Sylvie Jaillard

Dr Erika Launay

Dr Laura Mary

Dr Anna Lokchine

Bénédicte Nouyou

Laurence Cluzeau

Pr Marc-Antoine Belaud-Rotureau

Service de Génétique Moléculaire

Dr Christèle Dubourg

Dr Marie Faoucher

Pr Marie de TAYRAC

Wilfrid Carré

Service de Gynécologie

Pr Vincent Lavoué

Dr Ludivine Dion

Service de Génétique clinique

Pr Sylvie Odent

Pr Laurent Pasquier

Dr Auriane Cospain

Dr Chloé Quelin

Dr Mélanie Fradin

Dr Alinoé Lavillaureix

Dr Godelieve Morel

Dr Paul Rollier

Dr Daniel Guerrier
Dr Karine Morcel
L'association Syndrome de Rokitansky



Nos collaborateurs



CHU de Toulouse



Agilent Technologies