

# Insuffisance ovarienne prématurée (IOP) et bilan des avancées génétiques – PFMG 2025

Léna NOUGAREDE, Anna LOKCHINE, Bruno DONADILLE, Véronique TARDY-GUIDOLLET, François VIALARD, Linda AKLOUL, Aude BRAC DE LA PERRIÈRE, Françoise PARIS, Philippe TOURAINE, Anne BACHELOT, Jérôme BOULIGAND, Laila EL KHATTABI, Solène CONRAD, Leila GUESH, Virginie GROUTHIER, Sacha WEBER, Noémie CELTON, Radka STOEV, Florian CHERIK, Elise SHAEFER, Julianne LEGER, Clara HOUDAYER, Frédéric ILLOUZ, Christine FRANCANNET, Clarisse BILLON, Claire KASTNER, Géraldine JOLY-HELAS, Sophie NAMBOT, Léa GAUDILLAT, Marine LEBRUN, Aurore BRUN, Eric BIETH, Delphine DUPIN-DEGUINE, Lauriane LE COLLEN, Camille CENNI, Aurore GARDE, Marie BOURNEZ, Sylvie ROSSIGNOL, Julie ALCOCER, Pascaline LETARD, Juliette PIARD, Carine ABEL, Laure METAYER-AMELOT, Marine CHUET, Fanny LAFFARGUE, Elise BRISCHOUX-BOUCHER, Valérie BERNARD, Laetitia LAMBERT, Florence AMBLARD, Véronique SATRE, Tristan CELSE, Marine SERVEAUX DANCER, Zine-Eddine KHERRAF, Radu HARBUS, Pierre F RAY, Sylvie ODEnt, Pierre BLANC, Auragen CONSORTIUM, Charles COUTTON, Sophie CHRISTIN-MAITRE, Sylvie JAILLARD

## Qu'est-ce que l'insuffisance ovarienne prématurée ?

Altération de la fonction ovarienne **avant 40 ans**  
**Oligo/aménorrhée** avec **FSH > 25 UI/L** <sup>(1)</sup>  
Prévalence : **1–4 %** des femmes avant 40 ans  
**50–60 % des cas restent idiopathiques**  
Préindication **IMR0007** du **PFMG 2025**

## Objectifs de l'étude

- Évaluer l'apport diagnostique du séquençage génomique dans l'IOP
- Identifier les gènes et variants impliqués, ainsi que de nouveaux gènes candidats

## Matériel et méthodes :

Cohorte IOP PFMG25 (n = **113**)  
Inclusion validée en **RCP FIRENDO** de septembre 2020 à février 2025  
Séquençage génomique (plateformes Auragen, SeqOIA)

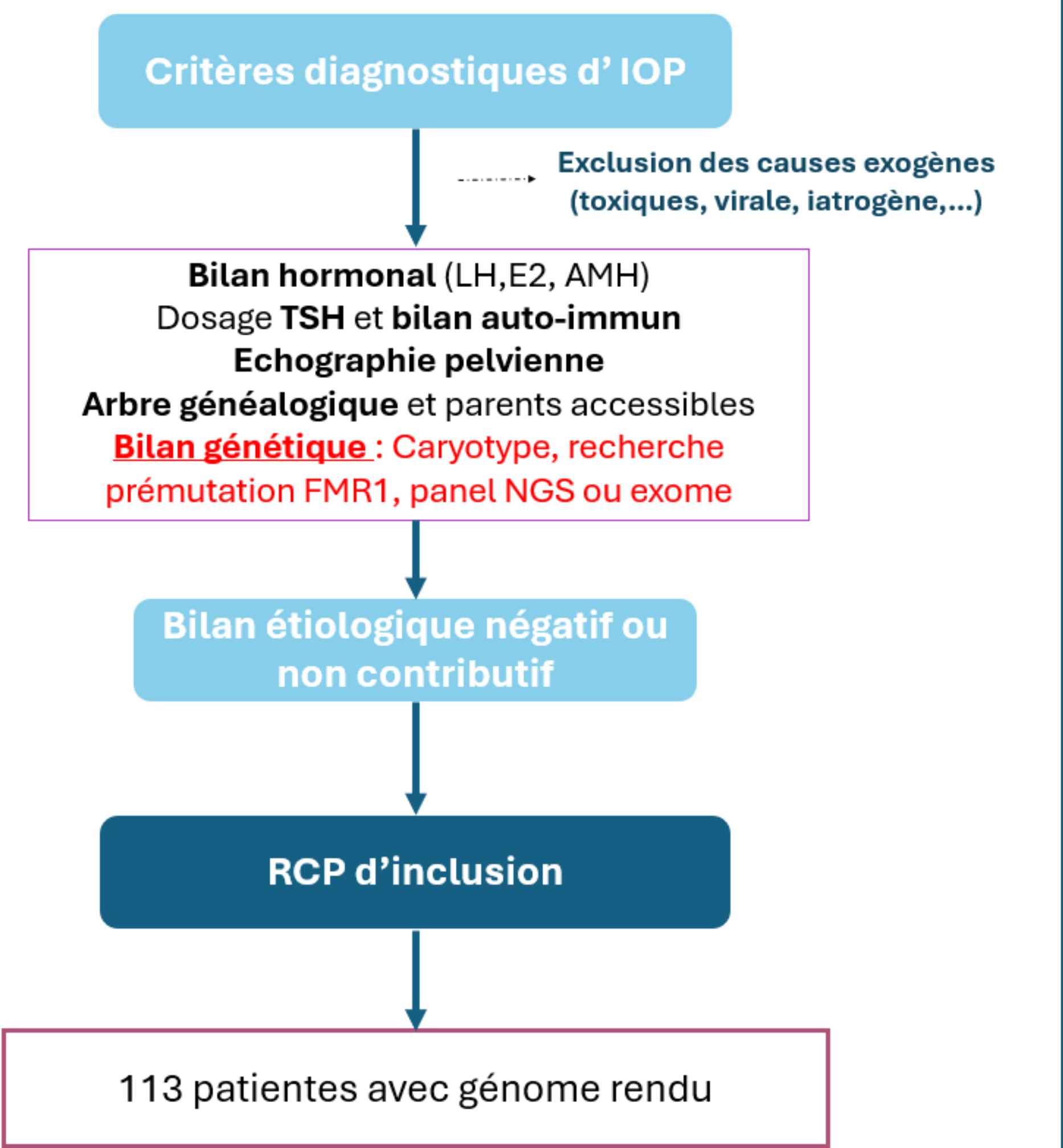


Figure 1. Inclusion des patientes dans la cohorte IOP PFMG2025

## Rendement diagnostique du séquençage génomique dans l'IOP

Un diagnostic génétique est établi dans **10 % des cas (12/113)**  
Parmi les diagnostics identifiés, la majorité implique des **SNV en région codante**  
Trois patientes présentent des variants pathogènes ou probablement pathogènes dans des **gènes de prédisposition aux cancers** (gènes *BRCA2*, *MCM8*)

| Gene (Mane Select) / CNV Locus               | Variation                                                  | Status | Inheritance           | Pathogenicity (ACMG) |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------|-----------------------|----------------------|
| <b>MGME1</b> (ENST00000377710.10)            | c.563del p.(Ser188TyrfsTer6)                               | Hmz    | Maternal and Paternal | 5                    |
| <b>BRCA2</b> (ENST00000380152.7)             | c.5073dup p.(Trp1692MetfsTer3)                             | Htz    | Maternal              | 5                    |
| <b>AARS2</b> (ENST00000244571.5)             | c.8351G>A p.(Arg2784Gln)                                   | Htz    | Paternal              | 3                    |
|                                              | c.1774C>T p.(Arg592Trp)                                    | Htz    | Maternal              | 5                    |
|                                              | c.1738C>T p.(Arg580Trp)                                    | Htz    | De novo               | 5                    |
| <b>MCM8</b> (ENST00000610722.4)              | c.2332del p.(Arg778AspfsTer30)                             | Htz    | Maternal              | 5                    |
|                                              | c.1395G>A p.(Gln465%3D)                                    | Htz    | Paternal              | 4                    |
| <b>TP63</b> (ENST00000264731)                | c.293T>C p.(Met98Thr)                                      | Htz    | De novo               | 4                    |
| <b>FSHR</b> (ENST00000406846)                | c.1848del p.(Ile617SerfsTer25)                             | Htz    | Maternal              | 5                    |
| <b>Deletion 2p16.3p16.3 (FSHR Exon 1)</b>    | seq[GRCh38] del(2)(p16.3p16.3) chr2:g.49140001_49165000del | Htz    | Paternal              | 5                    |
| <b>MCM3AP</b> (ENST00000291688)              | c.3799_3808del p.(Pro1267TrpfsTer3)                        | Htz    | Paternal              | 5                    |
|                                              | c.4550G>T p.(Gly1517Val)                                   | Htz    | Maternal              | 4                    |
| <b>BRCA2</b> (ENST00000380152.8)             | c.5909C>A p.(Ser1970Ter)                                   | Htz    | Maternal              | 5                    |
| <b>MCM8</b> (ENST00000610722.4)              | c.2167C>T p.(Arg723*)                                      | Hmz    | Unknown               | 5                    |
| <b>Deletion 2p13.3p13.3 (FIGLA exon 5/5)</b> | seq[GRCh38] del(2)(p13.3p13.3) chr2:g.70768490_7077568del  | Hmz    | Maternal (Duo)        | 4                    |
| <b>ZSWIM7</b> (ENST00000399277.6)            | c.231_232del p.(Cys78PhefsTer21)                           | Htz    | Maternal              | 5                    |
|                                              | c.151C>T, p.(Arg51Ter)                                     | Htz    | Paternal              | 5                    |
| <b>MFN1</b> (ENST00000471841.1)              | c.646G>A p.(Glu216Lys)                                     | Htz    | Unknown               | 4                    |
|                                              | c.1016dupA p.(His340fs)                                    | Htz    | Unknown               | 4                    |

Tableau 1. Description des variations causales retrouvées dans la cohorte IOP PFMG2025

## Exemple de cas :

Identification d'un CNV en *trans* du variant *FSHR* (ENST00000406846) c.1848del p.(Ile617SerfsTer25) maternel, classé pathogène retrouvé en panel NGS. La patiente présente une aménorrhée primaire diagnostiquée à 15 ans, sans antécédent familial, FSH = 122 UI/L

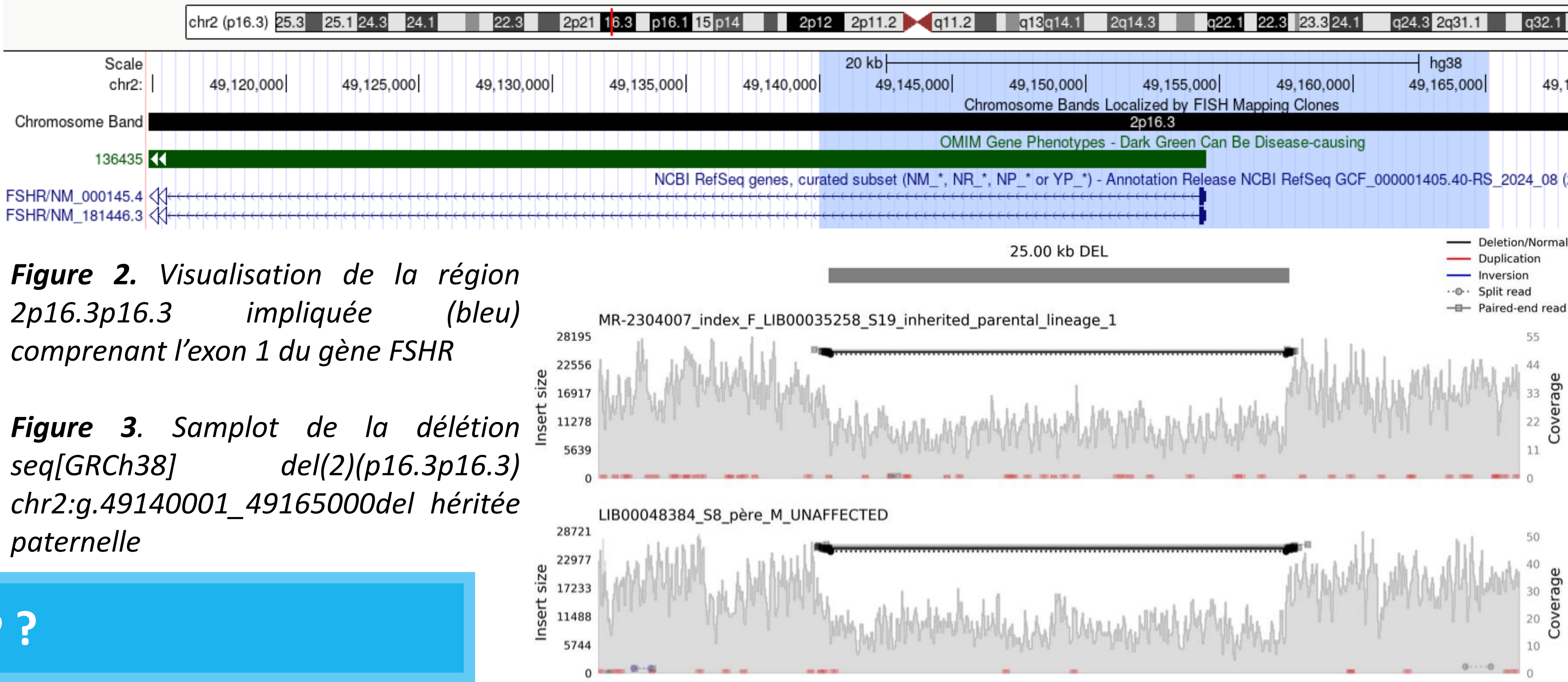


Figure 2. Visualisation de la région 2p16.3p16.3 impliquée (bleu) comprenant l'exon 1 du gène FSHR

Figure 3. Samplot de la délétion seq[GRCh38] del(2)(p16.3p16.3) chr2:g.49140001\_49165000del héritée paternelle

## Vers de nouvelles causes génétiques d'IOP ?

**23 % des patientes de la cohorte (26/113)** présentent des variants de signification incertaine dans des gènes décrits ou candidats pour l'IOP

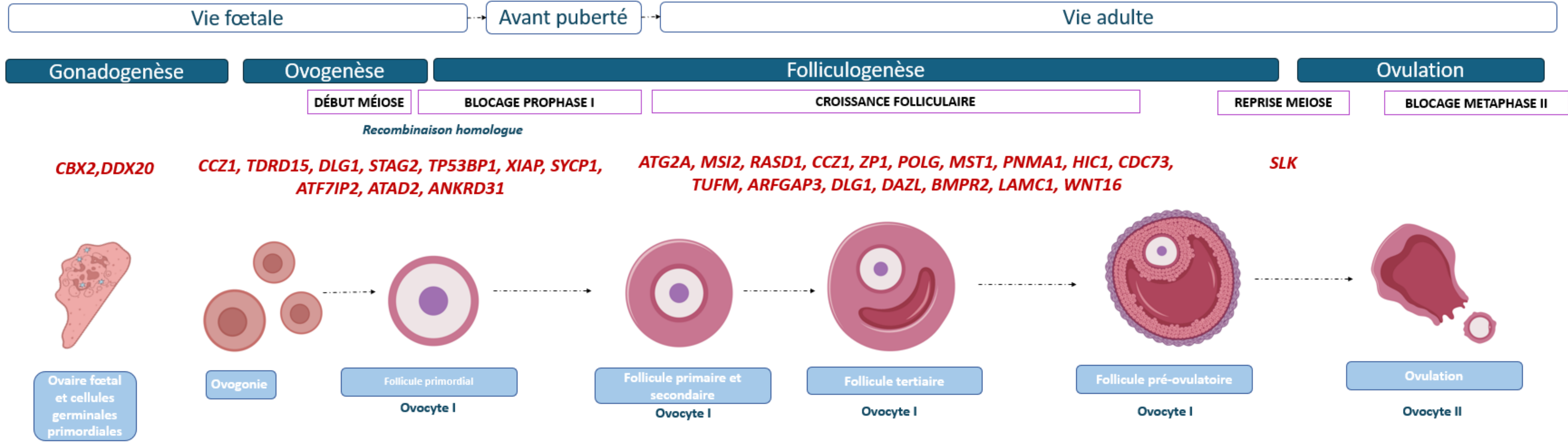


Figure 4. Gènes candidats et VUS de gènes connus impliqués dans l'IOP dans la cohorte PFMG2025 selon les étapes de la gamétogenèse féminine

## Conclusion

- **Rendement diagnostique** du séquençage génomique dans l'insuffisance ovarienne précoce : **10 %** (après panel ciblé ou séquençage d'exome)
- **Identification** de variants de signification indéterminée dans gènes décrits et nouveaux gènes candidats potentiellement impliqués dans la gamétogenèse féminine
- Impact majeur sur le conseil génétique, notamment dans le **contexte de prédispositions aux cancers**

## Références et remerciements

1- ESHRE, ASRM, CREWHIRL and IMS Guideline Group on POI Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency. Climacteric. 2024 Dec;27(6):510-520. doi: 10.1080/13697137.2024.2423213. Epub 2024 Dec 8. PMID: 39647506.  
**Merci à toutes les patientes, leur famille et aux équipes cliniques et biologiques impliquées dans la filière**

