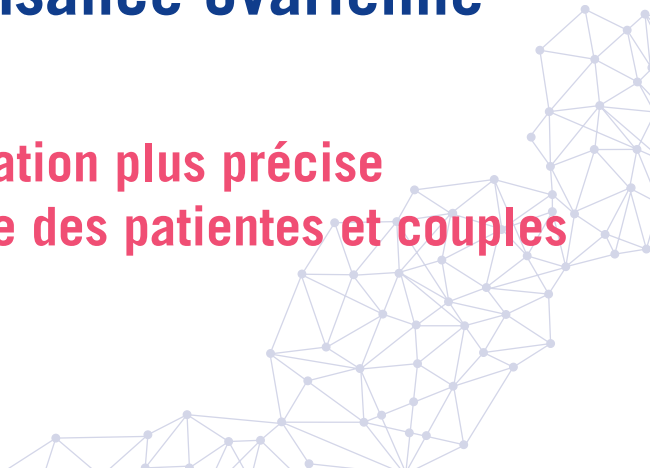




# Le séquençage de l'exome dans l'insuffisance ovarienne prématurée

**Pour une orientation plus précise  
et personnalisée des patientes et couples**



## L'insuffisance ovarienne prématurée

L'infertilité est un problème majeur de santé publique qui concerne 15 % des couples en âge de procréer dans le monde.

L'insuffisance ovarienne prématurée (ou primitive) (IOP) est l'une des principales causes d'infertilité chez la femme après l'endométriose et le syndrome des ovaires polykystiques. Cette affection atteint près de 4% des femmes et se manifeste par une aménorrhée ou une spanioménorrhée de plus de 4 mois associée à un taux de FSH supérieur à 25 UI/l<sup>1-2</sup>. En plus de l'infertilité, cet arrêt prématuré de la fonction ovarienne est associé à une importante comorbidité attribuée notamment à la carence en stéroïdes et qui inclut l'ostéoporose, les maladies cardiovasculaires et neurologiques dégénératives.

Malgré des bilans étiologiques étendus, environ 60-70 % des IOP restent sans causes identifiées.

Or l'identification de l'altération causale est primordiale pour permettre une prise en charge personnalisée des patientes et couples dans leur parcours d'assistance médicale à la procréation (AMP).

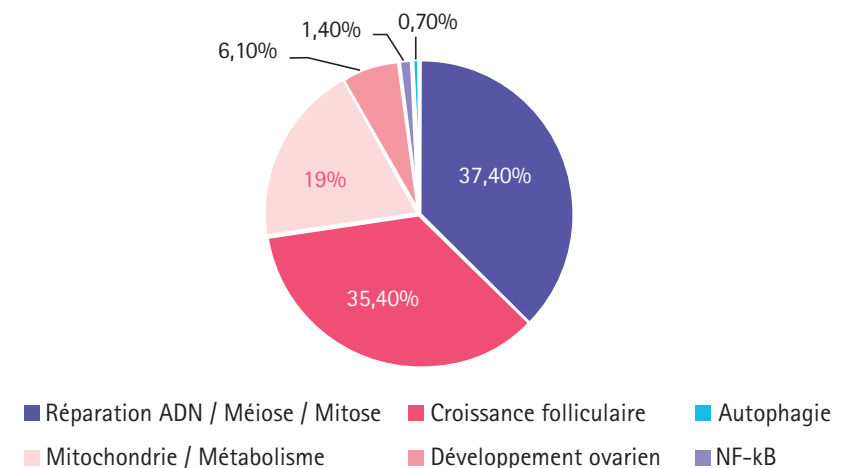


## Les causes génétiques de l'IOP

A ce jour, plus de 80 gènes d'intérêt dans l'IOP ont été identifiés avec une forte hétérogénéité génétique<sup>1</sup>. Ces gènes sont impliqués dans différentes voies moléculaires avec des impacts à plusieurs niveaux :

- Impact au niveau de l'établissement de la réserve ovarienne pendant la vie fœtale : gènes impliqués dans la méiose et la réparation de l'ADN, dont les altérations éventuelles affectent la réserve ovarienne. A noter, que ces derniers sont également des gènes de susceptibilité à certains cancers,
- Impact au niveau de la croissance, la maturation et l'atrésie folliculaire.

Voies des gènes impliqués dans l'IOP<sup>1</sup>



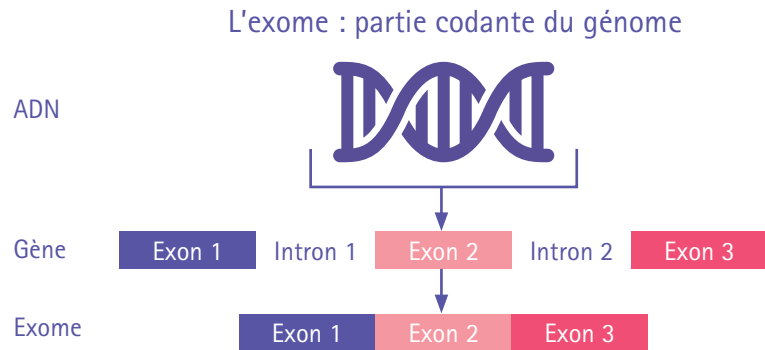
Par ailleurs, les études génétiques ont révélé que l'IOP peut être l'unique symptôme révélateur d'une maladie complexe pouvant inclure l'atteinte d'autres organes dans environ 10 % des cas<sup>1</sup>.

Malgré l'avènement des études par séquençage à haut débit (NGS), le diagnostic génétique étiologique des IOP en pratique courante à l'heure actuelle n'inclut généralement que le caryotype et la recherche de prémutation FMR1 avec des rendements diagnostiques respectifs de l'ordre de 7-10 % et de 3-5 %.

De par son caractère exhaustif, le séquençage de l'exome permettrait d'améliorer significativement ces rendements et de diagnostiquer plus précocement les comorbidités éventuelles.

## Le séquençage de l'exome

Le séquençage de l'exome est un outil efficace pour étudier les maladies d'origine génétique. En effet, les régions exoniques, représentant moins de 2 % du génome, peuvent contenir jusqu'à 85 % des variants pathogènes identifiés.



Cette analyse exhaustive permet donc l'étude de tous les gènes connus et validés impliqués dans l'IOP mais également de variants plus rares voire l'identification de nouveaux gènes.

Cette stratégie offre la possibilité d'une relecture des données à distance sans nécessité de « re-séquencer ». L'évolution des connaissances (nouveaux gènes d'intérêt ou pathogénicité des variants) et la mise à jour des bases de données permettront une réinterprétation actualisée des données.








## Les bénéfices cliniques

Un résultat d'exome positif est obtenu dans plus de 29 % des cas<sup>1</sup>.

Identifier l'altération causale de l'IOP est primordiale car elle peut permettre :

- Pour la patiente, le couple :
  - d'établir un diagnostic étiologique précis, amenant à une meilleure acceptation de la pathologie et adhésion à la thérapeutique
  - de prédire la qualité de la réserve ovarienne en fonction de l'anomalie moléculaire identifiée et ainsi d'estimer un pronostic de fertilité,
  - d'orienter la femme, le couple vers la stratégie de prise en charge la plus adaptée dans leur parcours d'assistance médicale à la procréation (orientation vers un don d'ovocytes par exemple),
  - de diagnostiquer et prendre en charge les comorbidités éventuelles.
- Pour les apparentés :
  - de proposer un conseil génétique adapté ,
  - de mettre en place une préservation précoce de la fertilité dans la famille.

### Intérêts de l'exome en première intention :

-  Un meilleur rendement diagnostique comparativement aux approches conventionnelles
-  La proposition d'un outil fiable et précis de décision thérapeutique
-  La génération de données utilisables dans d'autres contextes cliniques
-  L'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour l'IOP
-  Une réduction des coûts de santé en évitant des traitements inutiles



## En pratique

Test	Séquençage de l'exome et analyse des CNV dans l'insuffisance ovarienne prématurée
Code analyse	EXOME
Niveau d'interprétation	Compte-rendu détaillé
Délai	4 semaines hors éventuels examens complémentaires
Prélèvement	Sang total EDTA ou ADN extrait
Conservation & Transport	Température ambiante
Documents requis	Bon de demande B34 disponible sur <a href="http://www.eurofins-biomnis.com">www.eurofins-biomnis.com</a>
Prix	Code RIHN : N352 – Prix HN : Nous contacter
Examens associés	Etude des apparentés par technique de recherches ciblées (Sanger ou qPCR)
Documents associés	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plaquette « Le séquençage d'exome » (Réf. DS34)</li> <li>• Plaquette « Caractérisation génétique de l'infertilité masculine par séquençage d'exome » (Réf. DS66), disponibles sur <a href="http://www.eurofins-biomnis.com">www.eurofins-biomnis.com</a> &gt; rubrique Expertises &gt; Génétique</li> </ul>



## Points clés

- **Analyse exhaustive** des gènes connus et validés impliqués dans l'insuffisance ovarienne prématurée et de gènes candidats voire l'identification de nouveaux gènes.
- **Re-interprétation** des données à distance avec l'évolution des connaissances ou dans un autre contexte clinique.
- **Discussion systématique** des résultats lors d'un staff pour valider les variations d'intérêts avant de formaliser le compte-rendu.
- Outil fiable permettant aux couples de prendre **des décisions éclairées sur leur plan de traitement et leur avenir familial.**

## S'appuyer sur des experts

Fort d'une expertise multi-disciplinaire (clinique, génétique, scientifique et bio-informatique), Eurofins Biomnis propose après séquençage du matériel génétique du patient :

- Une mise à disposition des données brutes (fastQ, VCF, BAM et rapport qualité) via une interface sécurisée sous 2 semaines,
- L'analyse de plus d'une dizaine de milliers de variants suivant les règles de l'ACMG et de NGS diag,
- La classification des variations retenues en concertation avec le clinicien,
- L'émission d'un compte rendu de résultats détaillé sous un délai optimisé de **4 semaines.**

## Performances

- Couverture de l'exome entier : ~22 000 gènes et cible de 37.5 Mégabases
- ~ **98 %** des bases couvertes au-delà de 30X<sup>2</sup>
- > **99 %** de sensibilité<sup>3</sup>



## Pourquoi Eurofins Biomnis ?

- Laboratoire de biologie médicale spécialisée
- Accréditation ISO 15189
- Autorisation à la réalisation d'examens de génétique constitutionnelle
- Biologistes agréés
- Maîtrise des techniques de séquençage en pratique diagnostique
  - Accompagnement biopathologique permanent

## Références

<sup>1</sup> Huhtaniemi I, Hovatta O, La Marca A, et al. Advances in the Molecular Pathophysiology, Genetics, and Treatment of Primary Ovarian Insufficiency. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(6):400-419. doi:10.1016/j.tem.2018.03.010

<sup>2</sup> Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric.* 2019;22(4):403-411. doi:10.1080/13697137.2019.1574738

<sup>3</sup> Ke H, Tang S, Guo T, et al. Landscape of pathogenic mutations in premature ovarian insufficiency. *Nat Med.* 2023;29(2):483-492. doi:10.1038/s41591-022-02194-3

<sup>4</sup> Cible Refseq CDS +/- 2 paires de base

<sup>5</sup> Données calculées à partir des SNV des échantillons du NIST002, pour 40 millions de paires de reads générées.

Gorsi B, Hernandez E, Moore MB, et al. Causal and Candidate Gene Variants in a Large Cohort of Women With Primary Ovarian Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):685-714. Doi:10.1210/clinem/dgab775

Luo W, Ke H, Tang S, et al. Next-generation sequencing of 500 POI patients identified novel responsible monogenic and oligogenic variants. *J Ovarian Res.* 2023;16(1):39. Published 2023 Feb 15. doi:10.1186/s13048-023-01104-6

## En savoir plus

**Département de génétique et oncologie moléculaire**

Tél : 04 72 80 25 78

E-mail : [genetique.oncologie@biomnis.eurofinseu.com](mailto:genetique.oncologie@biomnis.eurofinseu.com)

**Dr Thibaut BENQUEY** | Biologiste

Tél : 04 72 80 25 77

E-mail : [Thibaut.Benquey@biomnis.eurofinseu.com](mailto:Thibaut.Benquey@biomnis.eurofinseu.com)

**Dr Laure RAYMOND** | Biologiste

Tél : 04 72 80 23 68

E-mail : [Laure.Raymond@biomnis.eurofinseu.com](mailto:Laure.Raymond@biomnis.eurofinseu.com)



**Biomnis**

**Eurofins Biomnis**

17/19 avenue Tony Garnier

BP 7322 - 69357 LYON Cedex 07 - FRANCE

[www.eurofins-biomnis.com](http://www.eurofins-biomnis.com)