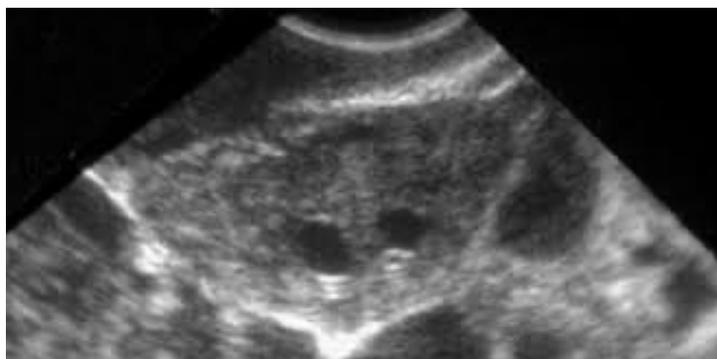
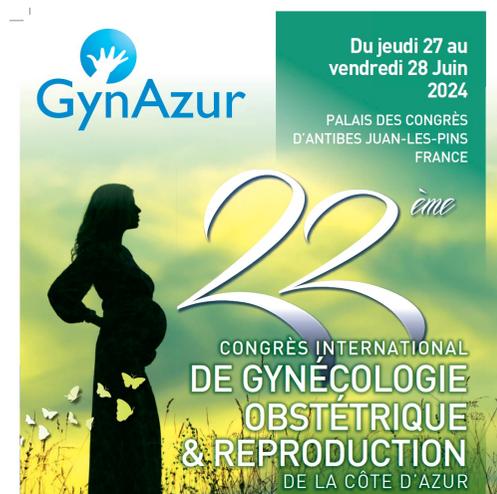


Insuffisance ovarienne prématurée IOP/POI Réserve ovarienne diminuée IOD/DOR Définition ,Bilan ,Prise en charge



Anne Guivarc'h-Levêque
Clinique Mutualiste La sagesse
Rennes



Liens d'intérêts

➤ Déclare avoir reçu des honoraires de:

❖ Organon

❖ Merck

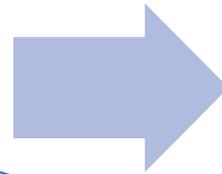
❖ Ferring

❖ Ibsa

Définitions

IOP

- Aménorrhée de au moins 4 mois avant l'Age de 40 ans
- FSH > 25 UI à 2 reprises
- AMH effondrée
- CFA très réduit
- Prévalence 2 à 4%
- ≠ Ménopause précoce {40 – 45 ans}



DOR

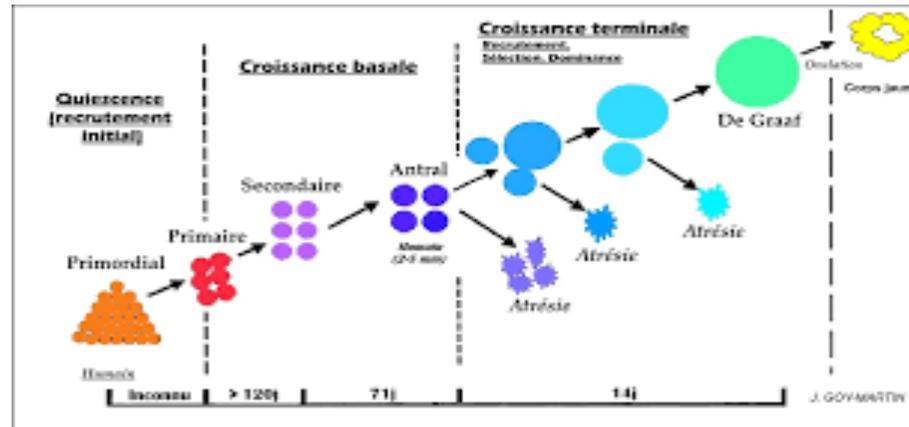
- Cycles réguliers ou raccourcis (contexte infertilité)
- FSH < 15 UI
- AMH basse
- CFA < 10 FA
- Prévalence 10 à 25% femmes infertiles

Grands mécanismes

Altération du stock de follicules antraux vie intra utérine

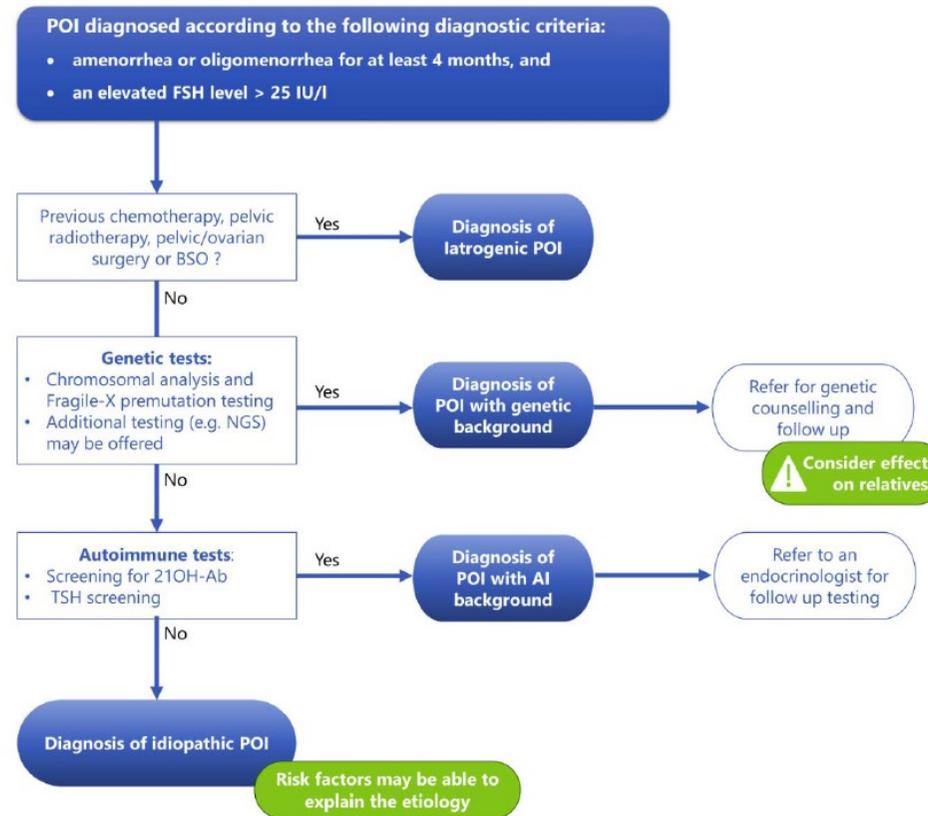
Blocage de maturation folliculaire

Atrésie folliculaire accélérée



Causes

FIGURE 7 SUMMARY OF TESTING TO ESTABLISH A CAUSE FOR POI



Causes auto immune

Contexte clinique auto immun

AMH non effondrée /alteration tardive de la folliculogénèse

Dosage Ac antithyroidiens (TSH ESHRE guidelines) et anti 21Hydroxylase

Causes génétiques : Examens à faire

1^{er} examen Le caryotype 10 à 13% anomalies impliquant l'X

- Syndrome de Turner
- Remaniements chromosomiques

2^{ème} examen Recherche de prémutation gène FMR1

- Prémutation chez 3 à 5% des IOP sporadiques
 - (répétition d'un nucléotide CGG <50 nl /55-199 prémutation /> 200 mutation complète
- IOP chez 20% des femmes prémutées

Quand et Comment accéder à la recherche génétique complémentaire ?

➤ Lorsque le diagnostic d'IOP est confirmé

- ❖ BH
- ❖ Echographie ovarienne
- ❖ Contexte syndromique

➤ Interrogatoire familial

- ❖ Cas isolé
- ❖ Contexte familial 30%

➤ Bilan auto immunité –

- ❖ Ac antithyroïdien
- ❖ Ac antihydroxylase

➤ Caryotype nl

➤ Absence de prémutation gène FMR1

RCP IOP du CHU de Rennes sylvie.jaillard@chu-rennes.fr

- <https://omnidoc.fr/chu-rennes>

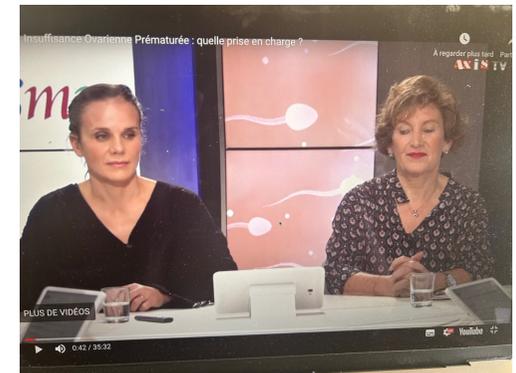


FIRENDO
ÉLITIÈRE MALADIES RARES ENDOCRINIENNES

Laboratoire de génétique moléculaire

CHU Rennes - Hôpital Pontchaillou
2 rue Henri Le Guilloux 35033 Rennes CEDEX France

Référent(s)
JAILLARD Sylvie



IOP : recommandations en 2024

1 – Bilan génétique initial

- Caryotype
- *FMR1*

2 – Bilan génétique complémentaire

- Laboratoires de Diagnostic Génétique Spécialisés
- SHD panel (+/- *in silico*)

3 – PFMG 2025 SeqOIA / Auragen

- Référent clinicien : Pr S. Christin-Maitre (AP-HP)
- Référent biologiste : Pr S. Jaillard (CHU Rennes)
- RCP nationale FIREENDO mensuelle
- SHD génome



FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025

oviesan

INSUFFISANCE OVARIENNE PRIMITIVE

Accueil / Professionnels / Les préindications et leur mise en place / Insuffisance Ovarienne Primitive

Porté par : FIREENDO

Référents :
Clinicien(s) : Sophie Christin Maitre
Biologiste(s) : Sylvie Jaillard

SEQOIA Médecine génomique

La plateforme AURA GEN

Reco ESHRE 2024

Chromosomal analysis and Fragile X premutation testing are recommended for all women with non-iatrogenic POI. ⊕⊕○○ STRONG

Where available and after comprehensive genetic counselling, additional genetic testing (e.g. NGS) can be offered to identify other potential genes that may cause POI. ⊕⊕○○ CONDITIONAL

The guideline group recommends that the age of a woman with POI should not be used to restrict access to genetic testing. GPP

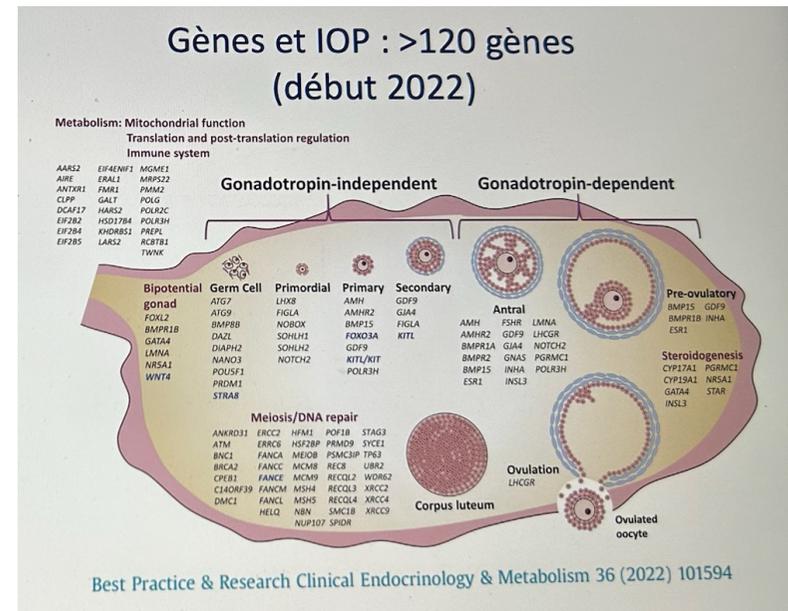
Qu'est ce que le développement de la recherche génétique nous apprend ?

➤ Séquençage haut débit (SHD). Panel de gènes candidats RCP locale ou génome en trio (père ,mère) RCP nationale

❖ >120 gènes impliqués

- Développement gonadique
- Meiose
- Réparation ADN
- Folliculogénèse
- Fonction hormonale
- Apoptose
- Régulation immunitaire
- Fonction mitochondriale
- Métabolisme et cytoprotection

❖ soit environ 30 à 40% cause génétique



Probabilité familiale IOP

Primary ovarian insufficiency has strong familiarity: results of a multigenerational genealogical study

Lauren Verrilli, M.D.,^{a,b} Erica Johnstone, M.D., M.H.S.,^a Corrine Welt, M.D.,^c and Kristina Allen-Brady, Ph.D., M.S.P.H., M.P.T.^d

Reco ESHRE 2024

TABLE 1

Heritability of POI among relatives of women with POI (n = 396).

Relationship	Number	Relative Risk (95% Confidence Intervals)	P Value
First Degree	2,132	18.52 (10.12–31.07)	1.13e-13
Second Degree	5,245	4.21 (1.15–10.79)	.016
Third Degree	10,853	2.65 (1.14–5.21)	.013

Note: POI = Primary ovarian insufficiency.

Verrilli. Primary ovarian insufficiency. Fertil Steril 2022.

Female relatives (such as sisters or daughters) of women with non-iatrogenic POI should be counselled that they are at increased risk of developing POI themselves

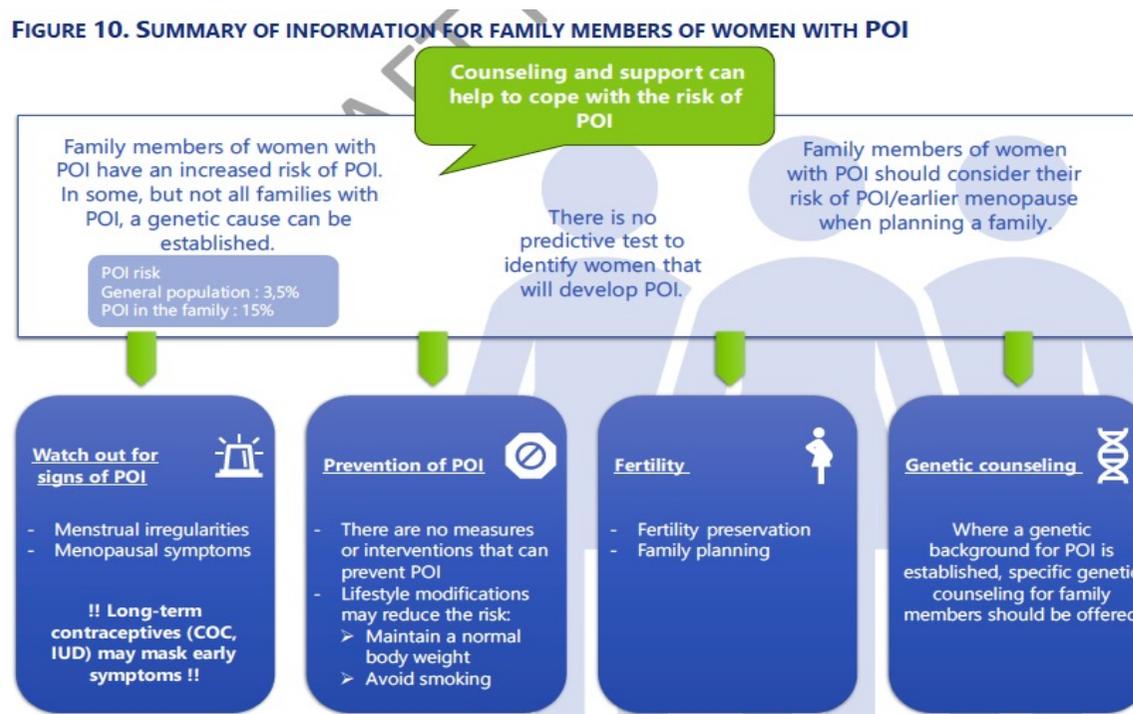
⊕⊕○○ STRONG

The guideline group recommends that female relatives (such as sisters or daughters) of women with non-iatrogenic POI should be informed that there are no established methods for predicting or preventing POI. Some relatives may wish to consider family planning and fertility preservation options.

GPP

Résumé des informations à donner

FIGURE 10. SUMMARY OF INFORMATION FOR FAMILY MEMBERS OF WOMEN WITH POI



Si désir de grossesse

IOP

Ne jamais oublier de traiter la carence E2

Fertilité spontanée environ 5%

Information don ovocytes (En France et à l'étranger)

Women with POI should be informed that there are no interventions that have been reliably shown to increase ovarian activity and natural conception rates.

+++○ STRONG

Si grossesse chez une patiente IOP

<p>Women should be reassured that natural pregnancies after idiopathic POI or most forms of chemotherapy do not show any higher obstetric or neonatal risk than in the general population.</p>	<p>⊕⊕⊕○ STRONG</p>
<p>Oocyte donation pregnancies are high risk and should be managed in an appropriate obstetric unit. Women and their partners should be encouraged to disclose the origin of their pregnancy with their obstetric team.</p>	<p>⊕⊕○○ STRONG</p>
<p>Pregnancies after radiation to the uterus are at high risk of obstetric complications and should be managed in an appropriate obstetric unit.</p>	<p>⊕⊕○○ STRONG</p>
<p>Pregnancies in women with Turner Syndrome are at high risk of obstetric and non-obstetric complications and should be managed in an appropriate obstetric unit with cardiologist involvement.</p>	<p>⊕⊕○○ STRONG</p>
<p>A cardiologist should be involved in care of pregnant women who have received anthracyclines and/or cardiac irradiation.</p>	<p>⊕○○○ STRONG</p>

Si Désir de grossesse

DOR

Fertilité spontanée 15 à 30% importance de l'Age++

AMH non prédictif de la fertilité spontanée ++

Bilan et prise en charge accélérée

FIV /IIU (étude CONFIRM attente résultat)

Prise en charge hors désir de grossesse

IOP

Prévenir conséquences de la carence Oestrogénique
Os. Cœur. Bien être femme

THS jusqu'à âge physiologique de la ménopause ou OP jusqu'à âge physiologique fertilité

Prise en charge hors Désir de grossesse

DOR

Place de la vitrification ovocytaire



CLINIQUE MUTUALISTE
LA SAGESSE
GRUPE **vyv**



LBR
groupeYourLab

Informer sur les chances de naissance en fonction de l'Age et du nombre d'ovocytes vitrifiés et de la qualité ovocytaire

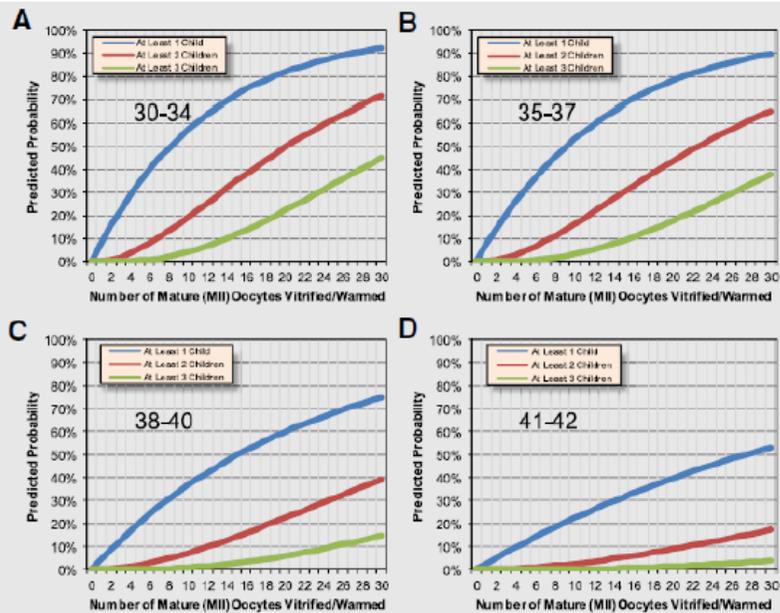
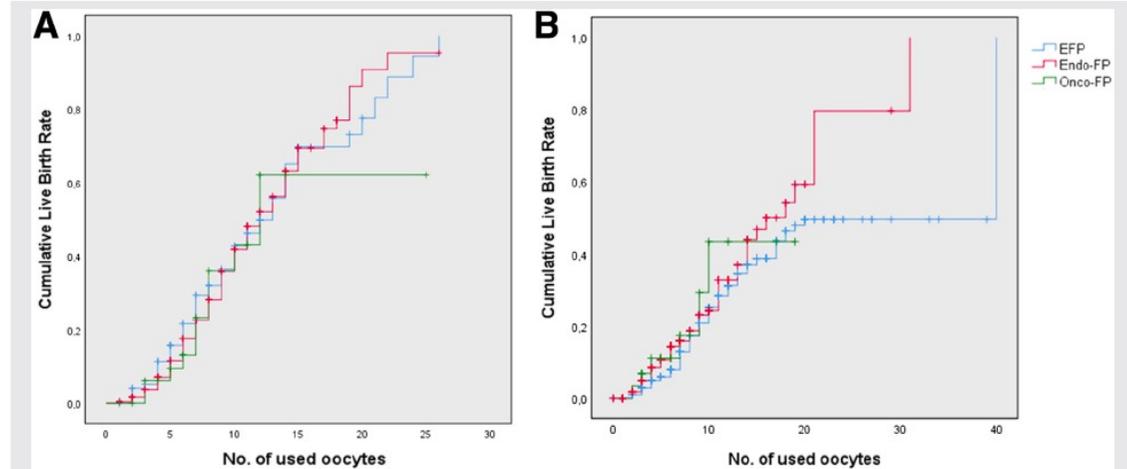


FIGURE 1



Kaplan-Meier plot of cumulative probability of live birth for patients who underwent EFP (blue), endo-FP (red), and onco-FP (green) according to the number of oocytes used. Overall comparisons (log rank [Mantel-Cox], Breslow [generalized-Wilcoxon], and Tarone-Ware) showed no statistical differences in both age groups, with $P = .889$, $.749$, and $.882$, respectively, for women aged ≤ 35 years (A) and $P = .169$, $.236$, and $.249$, respectively, for older women (B). EFP = elective fertility preservation; endo-FP = fertility preservation in patients with endometriosis; onco-FP = oncological fertility preservation.

Cobo. FP results—elective and medical reasons. *Fertil Steril* 2021.

ted probabilities of having at least one, two, and three live-born children according to the number of mature oocytes cryopreserved for re fertility preservation, according to age at oocyte retrieval and the associated oocyte to live-born child efficiency estimates: (A) 1 years, 8.2% efficiency; (B) 35–37 years, 7.3% efficiency; (C) 38–40 years, 4.5% efficiency; (D) 41–42 years, 2.5% efficiency. Autologous vitrified oocyte IVF outcomes. *Fertil Steril* 2016.

Recommandations pour la pratique clinique

Indications de vitrification ovocytaire dans les pathologies gynécologiques bénignes : conseils de bonne pratique du CNGOF après étude de consensus par méthode Delphi[☆]

French clinical practice guidelines developed by a modified Delphi consensus process for oocyte vitrification in women with benign gynecologic disease

B. Courbiere^{a,*,b,1}, E. Le Roux^{c,d,1}, E. Mathieu d'Argent^{e,1}, A. Torre^{f,1}, C. Patrat^{g,1}, C. Poncelet^{h,1}, J. Montagut^{i,1}, A.-S. Greteau^{j,1}, H. Creux^{k,1}, M. Peigne^{l,1}, I. Chanavaz-Lacheray^{m,1}, L. Dirian^{n,1}, X. Fritel^{o,1}, J.-L. Pouly^{p,1}, A. Fauconnier^{q,1}

Section 5 : Indications de préservation de la fertilité pour **réserve ovarienne pathologique**

- Il est conseillé de **réaliser un suivi régulier de la réserve ovarienne** en vue de proposer si nécessaire une préservation de la fertilité en cas d'antécédent familial au 1er degré d'insuffisance ovarienne prématurée
- En cas de découverte **fortuite d'une altération importante de la réserve ovarienne pour l'âge** indiquant un bilan étiologique, il est proposé de discuter au cas par cas une préservation de la fertilité.

Fertility preservation in women with benign gynaecological conditions

Pietro Santulli^{1,2,3,4,*†}, Christophe Blockeel^{5,6,†}, Mathilde Bourdon^{1,2,3,4,†}, Giovanni Coticchio⁷, Alison Campbell⁸, Michel De Vos⁵, Kirsten Tryde Macklon⁹, Anja Pinborg⁹, and Juan A. Garcia-Velasco^{10,11}

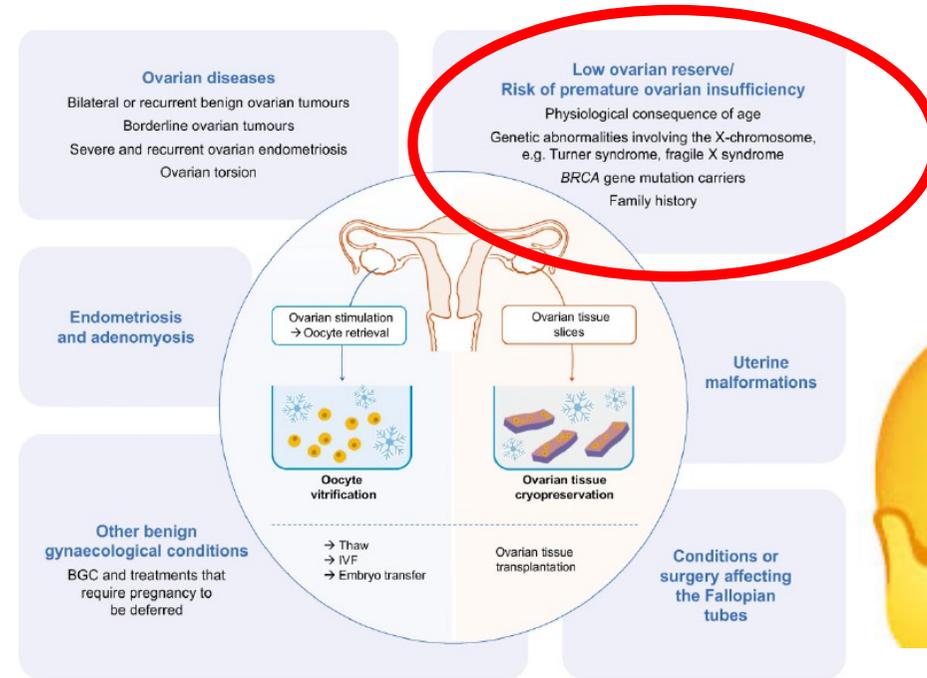


Figure 1. Indications where fertility preservation should be discussed in women with benign gynaecological conditions, and the options available. BGC, benign gynaecological condition; BRCA, breast cancer gene.

Vitrification ovocytaire et risque infertilité lié à la baisse de réserve ovarienne

- Essayer de rationaliser les risques
 - ❖ Découverte fortuite AMH basse pour l'Age
 - L'AMH n'est pas un facteur pronostic de fertilité naturelle ,importance d'un suivi si femme jeune
 - ❖ Connaissance d'un ATCD familial d'IOP
 - 20% risque pour ATCD du 1^{er} degré
 - ❖ Etre porteur d'un gène de prédisposition
 - Premutation FMR1 ,anomalie X, autres gènes connus
- Information objective doit être faite
 - ❖ Nb ovocytes attendus entre 10 et 15 ovo matures
 - ❖ Nb de stimulation nécessaire (pas de consignes sécu) dans les faits 4 maxi
 - ❖ Chance de succès réutilisation .Importance de l'Age ++

Vitrification ovocytaire volontaire

- La préservation est théoriquement accessible et est prise en charge par la sécu(seul pays) pour toutes les femmes entre 29 et 37 ans
 - ❖ Centre public et PSPH
- Difficultés rencontrées pour la préservation volontaire dans contexte de DOR ou d'Age proche de la limite
 - ❖ Délai d'attente pour beaucoup de centre peu compatible avec « l'urgence »
 - ❖ Inadéquation entre l'offre et la demande
 - Demande exponentielle y compris pour des patientes en couple mais pas prêt à procréer!
 - Peu de centres agréés et mauvaise valorisation de l'acte GCS et MIG
- Promesses d'ouvrir aux centres privés mais contexte politique !! 🤔

Conclusion

➤ Pour l'IOP/POI

- ❖ Nécessité de traiter les patientes de la carence E2 ++
- ❖ Offre de recherche génétique très améliorée RCP locale et plateforme nationale
- ❖ Espoir à terme de banque d'ovocyte pour pallier aux difficultés du don

➤ Pour la IOD/DOR

- ❖ Ne pas assimiler à une découverte fortuite d'AMH basse
- ❖ Ne pas tarder pour prise en charge en AMP dans le contexte d'infertilité
- ❖ Ouvrir largement la préservation ovocytaire tant qu'elle est possible en informant de ses limites



Merci de votre attention



CLINIQUE MUTUALISTE
LA SAGESSE
GRUPE **vyv**

