

Insuffisance ovarienne prématurée

A. Graff, S. Christin-Maitre

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est définie par un hypogonadisme hypergonadotrope d'origine périphérique chez une femme avant l'âge de 40 ans. Sa prévalence est de l'ordre de 1 à 2 % et l'origine reste inconnue dans environ 60 à 70 % des cas. Parmi les étiologies, on retrouve des causes iatrogènes, auto-immunes, environnementales et génétiques mais, le plus souvent, l'insuffisance ovarienne est dite « idiopathique ». Les avancées récentes, notamment dans le domaine génétique avec la découverte de nouveaux gènes candidats impliqués dans l'IOP, offrent de nouvelles pistes étiologiques. Le bilan initial a pour objectif de confirmer le diagnostic, de rechercher une étiologie connue et d'évaluer le retentissement de l'hypoestrogénie fréquemment associée. Il comprend au minimum un caryotype, une recherche de prémutation FMR1 et un bilan auto-immun. Le traitement repose sur la substitution de la carence hormonale qui protège les patientes des complications cardiovasculaires et de l'ostéoporose notamment. La fécondation in vitro avec don d'ovocyte est la technique de référence en cas de désir de grossesse du couple.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Insuffisance ovarienne prématurée ; Ovaires ; Aménorrhée ; Hypogonadisme hypergonadotrope ; Caryotype ; Prémutation X fragile ; Syndrome de Turner

Plan

■ Introduction	1
■ Épidémiologie	1
■ Démarche diagnostique	1
Anamnèse et examen clinique	1
Examens paracliniques	2
■ Étiologies	2
Causes génétiques	2
Causes non génétiques	5
■ Complications de l'insuffisance ovarienne prématurée	6
Complications cardiovasculaires	6
Complications osseuses	6
Complications neurologiques	6
Complications psychologiques	6
■ Prise en charge thérapeutique	6
Traitement hormonal substitutif	6
Prise en charge de la fertilité	7
Traitement préventif	7
Conseil génétique	7
■ Conclusion	7

lice stimulating hormone [FSH] > 25 UI/l) [1]. Les étiologies sont multiples, génétiques, iatrogènes ou auto-immunes mais restent inconnues dans environ 60 à 70 % des cas. L'IOP est à différencier de la ménopause, phénomène physiologique inéluctable d'hypogonadisme hypergonadotrope qui survient en moyenne à l'âge de 51 ans. De même, l'IOP ne doit pas être confondue avec la diminution de la réserve ovarienne, motif de consultation féminin en infertilité [2].

■ Épidémiologie

La prévalence de l'IOP est d'environ 1 à 2 % avant l'âge de 40 ans, on compte un cas sur 200 avant l'âge de 35 ans, un cas sur 1000 avant l'âge de 30 ans et un cas sur 10 000 chez les femmes de moins de 20 ans. Environ 25 % des IOP sont de cause iatrogène ou liées à un traitement du cancer. L'étude américaine SWAN incluant 11 652 femmes observe des différences selon l'ethnie avec une prévalence plus faible chez les Japonaises (0,1 %) et les Chinoises (0,5 %) par rapport aux Caucasiennes (1 %) et aux Africaines (1,4 %) [3]. Une étude de Mishra et al. [4] a identifié la ménarche précoce (avant 11 ans) et la nulliparité comme ayant un risque relatif cinq fois supérieur de développer une IOP.

■ Introduction

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est une pathologie ovarienne périphérique caractérisée par une aménorrhée primaire ou secondaire évoluant depuis au moins six mois, avant l'âge de 40 ans, associée à des gonadotrophines plasmatiques élevées (*fol-*

■ Démarche diagnostique

Anamnèse et examen clinique

Il convient en premier lieu de préciser les antécédents personnels (traitement gonadotoxique, chirurgie pelvienne, maladie auto-immune, etc.) et familiaux (retard mental chez les garçons,

âge de la ménopause, troubles pubertaires ou infertilité, ambiguïté sexuelle, etc.). Par définition, l'aménorrhée évolue depuis au moins quatre mois. Elle peut cependant être primaire mais, le plus souvent, l'IOP est suspectée devant une aménorrhée secondaire survenant avant l'âge de 40 ans, dans une grande majorité des cas à l'arrêt de la pilule estroprogestative.

Cliniquement, on recherche des signes de carence estrogénique avec une instabilité vasomotrice (bouffées de chaleur, érythème facial et du cou, sudation excessive) ou des modifications de l'humeur. On peut observer une sécheresse vaginale souvent à l'origine de dyspareunies. Un antécédent de retard de croissance, une petite taille, et un syndrome dysmorphique doivent être recherchés, surtout devant une aménorrhée primaire. On recherche également des signes de pathologies endocriniennes associées : une hypotension, une mélanodermie, une constipation, une frilosité, un goitre. Enfin, l'examen gynécologique permet d'apprécier la trophicité vaginale et les caractères sexuels secondaires.

Examens paracliniques

Diagnostic positif

Les gonadotrophines sont élevées avec une FSH supérieure à 25 mUI/ml et une *luteinizing hormone* (LH) élevée (sur deux dosages répétés à un mois d'intervalle). De même, l'œstadiolémie s'abaisse en général en dessous de 50 pg/ml. L'hormone antimüllérienne (AMH), sécrétée par les cellules de la granulosa, est corrélée au compte folliculaire antral, estimé par échographie pelvienne [5]. Ces paramètres sont abaissés dans la majorité des cas d'IOP [6].

Diagnostic étiologique

La réalisation d'un caryotype est indispensable, éventuellement complétée d'une hybridation in situ (FISH). Ces examens nécessitent une information et la signature d'un consentement. La recherche de prémutation du gène *fragile X mental retardation 1* (*FMR1*) doit être réalisée systématiquement car l'IOP en est parfois la seule manifestation. Une analyse génétique plus complète peut être réalisée avec recherche des gènes candidats associés à l'IOP grâce à des techniques récentes de séquençage à haut débit ou *next generation sequencing* (NGS). Une technique d'analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA) ou CGH *array* pour *comparative genome hybridization* est intéressante pour compléter le bilan [7].

De manière systématique, un dosage de la TSH ultrasensible est réalisé afin d'éliminer une hypothyroïdie, ainsi que les anticorps antithyropéroxydase et antithyroglobuline. Une glycémie à jeun est faite à la recherche d'un diabète. L'insuffisance surrénalienne doit être éliminée par un dosage de cortisol plasmatique à huit heures et une heure après l'injection de Synacthène® ordinaire (250 µg) si le diagnostic est suspecté. Les anticorps anti-ovaires, non spécifiques et ne présentant pas de valeur diagnostique ni de valeur pronostique ne sont pas recherchés. En revanche, les anticorps antisurréaliens ou anti-21-hydroxylase doivent être recherchés en faveur d'une origine auto-immune de l'IOP.

Évaluation du retentissement

L'hypoestrogénie augmente le risque de troubles fonctionnels urinaires. Elle favorise la survenue d'une ostéopénie, pouvant évoluer jusqu'à l'ostéoporose avec un risque fracturaire non négligeable. Le risque cardiovasculaire est également augmenté en l'absence de traitement hormonal substitutif. Il est associé à une augmentation du risque de mortalité précoce [8].

■ Étiologies

Causes génétiques

Il existe à ce jour des anomalies chromosomiques et plus d'une soixantaine de gènes candidats décrits, impliqués dans l'IOP [9]. Dans ce chapitre, seuls les principales altérations chromosomiques et les principaux gènes sont décrits (Tableau 1).

Anomalies de nombre du chromosome X

Syndrome de Turner

Le syndrome de Turner est l'étiologie d'IOP liée à l'X la plus fréquente. Il concerne une fille sur 2500 à 3000 [10]. Environ 50 % d'entre elles présentent une monosomie X (45,X), 5 à 10 % ont une duplication du bras long d'un chromosome X appelée isochromosome (46,X,i(Xq)) et le reste des patientes présentent des caryotypes de type mosaïque (45X ; 46XX). Un taux de mosaïcisme X/XX, inférieur à 5 % ne doit pas être considéré comme l'étiologie de l'IOP. La présence d'un segment de chromosome Y doit être recherchée car il est associé à un risque élevé de gonadoblastome indiquant la réalisation d'une ovariectomie bilatérale [11].

Cliniquement, la variabilité du phénotype est importante (Fig. 1). Dans la forme la plus caricaturale, il existe une petite taille (inférieure à 1,55 m), une dysgénésie gonadique avec des ovaires en bandelettes fibreuses et un syndrome malformatif (lymphœdème, pterygium colli, implantation basse des cheveux, cubitus valgus, nævi, surdité, coarctation aortique, malformations rénales). À l'âge adulte, le diagnostic est posé en général dans le cadre d'un bilan de fausses couches à répétition, ou d'une infertilité primaire ou secondaire, ou d'une aménorrhée. La survenue d'une puberté spontanée est observée de façon complète chez 30 % des patientes et de façon incomplète, avec uniquement un développement mammaire, chez 30 % [12]. Une étude récente a mis en évidence la possibilité d'une fertilité spontanée avec la survenue de grossesses spontanées chez 27 femmes porteuses d'un syndrome de Turner sur une cohorte de 480, soit 5,6 % [13].

Triple X

La trisomie X est relativement fréquente avec une prévalence d'environ 1/1000 nouveau-nés féminins dont seuls 10 % sont diagnostiqués. Elle représente environ 3,8 % des IOP [14]. Le phénotype est classiquement peu marqué avec un syndrome dysmorphique (hypertélorisme, clinodactylie, hypotonie), des troubles dentaires, des malformations rénales et urogénitales, et une grande taille [15].

Anomalies de structure de l'X

Délétions

Des études cytogénétiques ont permis d'identifier des « régions critiques » localisées sur le bras long du chromosome X, telles que *POF1* et *POF2*, situés de la bande Xq13.3 à la bande Xq21 et de la bande Xq23 à la bande Xq27, respectivement. Une délétion isolée du bras long de l'X, localisée en aval de la région Xq23, n'est pas un syndrome de Turner.

Translocations chromosomiques

Les translocations impliquées dans l'IOP sont le plus souvent des translocations X-autosome équilibrées dont 80 % des points de cassure sur le chromosome X sont situés en Xq21 [16].

Anomalies géniques identifiées sur le chromosome X

Gènes *FMR1* et *FMR2*

Le syndrome de l'X fragile est une maladie héréditaire, dominante, liée à l'X, dont la pénétrance est incomplète. Il s'agit de la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire, en particulier chez le garçon, avec une prévalence de 1 pour 4000 garçons et 1 pour 8000 filles. Le gène *FMR1* est localisé en Xq27.3 et il existe en 5' du gène de six à 50 répétitions d'une séquence nucléotidique CGG (cytosine-guanine-guanine) (Fig. 2). On parle de prémutation à partir de 55 à 200 triplets, qui peut s'étendre au-delà de 200 répétitions chez la génération suivante résultant en une mutation complète. La prémutation est retrouvée chez environ une femme sur 250, dont environ 15–24 % présentent une IOP [17]. Il s'agit d'une étiologie relativement fréquente d'IOP d'origine génétique, à fois dans les cas sporadiques avec une prévalence de 3 % et dans les cas familiaux avec une prévalence estimée à 13 % [18]. L'étude de Gleicher et al. [19] suggère qu'à partir de 30 triplets, le risque et la sévérité de l'IOP augmentent parallèlement au nombre de répétitions. Il existe ainsi une zone dite « grise » entre 50 et

Tableau 1.
Étiologies génétiques ^a.

Chromosome X	Syndrome de Turner	45,X Isochromosome X : 46,X,i(Xq) 45,X/46,XX - 45,X/46,XY 45,X/46,XX/47,XXX 45,X/47,XXX 46,X,Xp/46,X,Xq	Sybert et al., 2004 Bucerzan et al., 2017
	Syndrome de l'X fragile	FMR1, FMR2	Hoyos et al., 2017 Murray et al., 1999
	Triple X	47,XXX	Goswami et al., 2003
	Délétion du chromosome X	POF1/POF2	Rossetti et al., 2017
	Translocation X-autosome		Rizzolio et al., 2006
	Autosomes	<i>Formes non syndromiques</i>	
	Gènes impliqués dans la méiose	CPEB1 STAG3 MSH HFM1 MCM8/MCM9	Hyon et al., 2016 Caburet et al., 2014 Mandon-Pépin et al., 2008 Wand et al., 2014 Tenenbaum-Rakover et al., 2015
	Gènes impliqués dans la folliculogénèse	NOBOX GDF9 BMP15 FSHR TGF-β	Bouilly et al., 2016 Shimasaki et al., 2004 Persani et al., 2010 Aittomäki et al., 1995 Chand et al., 2010
	<i>Formes syndromiques</i>		
	Syndrome BPES	FOXL2	Crisponi et al., 2001
	Syndrome APECED	AIRE	Reato et al., 2011
	Syndrome de Perrault		Lerat et al., 2016
	Galactosémie	GALT	Rubio-Gozalbo et al., 2010
	Ovarioleucodystrophie	EIF2B	Fogli et al., 2003
	Ophthalmoplégie progressive externe	POLG	Luoma et al., 2004
	Syndrome de Nimègue	NBN/NBS1	Chrzanowska et al., 2010
	Désordre du développement sexuel	NR5A1/SF-1	Lourenço et al., 2009
	Syndrome de vieillissement prématuré	LMNA	McPherson et al., 2009
	Déficit en aromatase	CYP19A1	Belgorosky et al., 2009
	Insuffisance surrénalienne	CYP17A1	King et al., 2011

BPES : *blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome* ; APECED : *autoimmune polyendocrinopathy candidosis ectodermal dystrophy*.

^a Ces gènes représentent les gènes majoritaires. La liste n'est pas exhaustive.

55 triplets. Une pathologie neurologique, la *fragile X associated tremor/ataxia syndrome* (FXTAS), peut être associée. Les femmes porteuses de la prémutation ont 5 % de chance de concevoir spontanément, sa recherche est donc indispensable pour orienter le conseil génétique familial.

FMR2 est un gène homologue de FMR1 localisé en Xq28, également porteur d'une séquence trinuécléotidique répétitive. Des microdélétions dans ce gène avec une fréquence de 1,5 % chez les patientes IOP contre 0,04 % chez les témoins ont été décrites [21].

Étiologies génétiques syndromiques

Syndrome de *blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus*

Le *blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome* (BPES) de type 1 associe une ptose de la paupière supérieure, une diminution des fentes palpébrales, un télécanthus et une IOP (en cas d'anomalie oculaire isolée, on parle de BPES de type 2) [22]. Il s'agit d'une pathologie autosomique dominante rare, découverte dans les années 1990, qui comprend des réarrangements hétérozygotes de la région q23 du chromosome 3, altérant le facteur de transcription forkhead FOXL2 dans 90 % des cas [23]. Plus de 150 mutations différentes du gène FOXL2 ont été identifiées [24]. Dans 50 % des cas, la mutation est de novo ; dans 50 % des cas, elle est transmise par le père.

Syndrome APECED

Le syndrome de polyendocrinopathie de type 1 (APS-1) ou *autoimmune polyendocrinopathy candidosis ectodermal dystrophy* (APECED) est très rare. Environ 50 mutations récessives du gène AIRE localisé sur le chromosome 21 ont été identifiées à ce jour. On retrouve le plus souvent deux des trois atteintes suivantes : la

maladie d'Addison et/ou une hypoparathyroïdie et/ou une candidose cutanéomuqueuse chronique [22]. L'IOP est retrouvée dans environ 41 % des cas APECED [25].

Syndrome de Perrault

Il s'agit d'une pathologie rare caractérisée par une perte auditive neurosensorielle bilatérale et une IOP [26]. À ce jour, cinq gènes de Perrault ont été identifiés [27].

Galactosémie

La galactose-1-phosphatase uridyltransférase (GALT) est une enzyme impliquée dans le métabolisme du galactose. Des pertes de fonction de cette enzyme induisent des troubles neurologiques, hépatiques, rénaux et un hypogonadisme hypergonadotrope chez 80-90 % des filles atteintes [28]. La prévalence est d'environ 1/35 000 en Europe [22].

Ovarioleucodystrophie

Elle se caractérise par une IOP et des anomalies de la substance blanche du système nerveux central (SNC), à type de leucodystrophie [29]. Une mutation du gène *eukaryotic initiation factor 2B* (EIF2B) a été identifiée [30].

Ophthalmoplégie progressive externe (POLG)

Il s'agit d'une pathologie autosomique dominante ou récessive caractérisée par une faiblesse des muscles oculaires et une myopathie. Elle est fréquemment associée à une IOP avant l'âge de 35 ans ainsi qu'à un syndrome parkinsonien [31].

Syndrome de Nimègue

Le *Nijmegen breakage syndrome* (NBS) est lié à une mutation du gène NBN/NBS1, responsable d'une instabilité chromosomique. Il

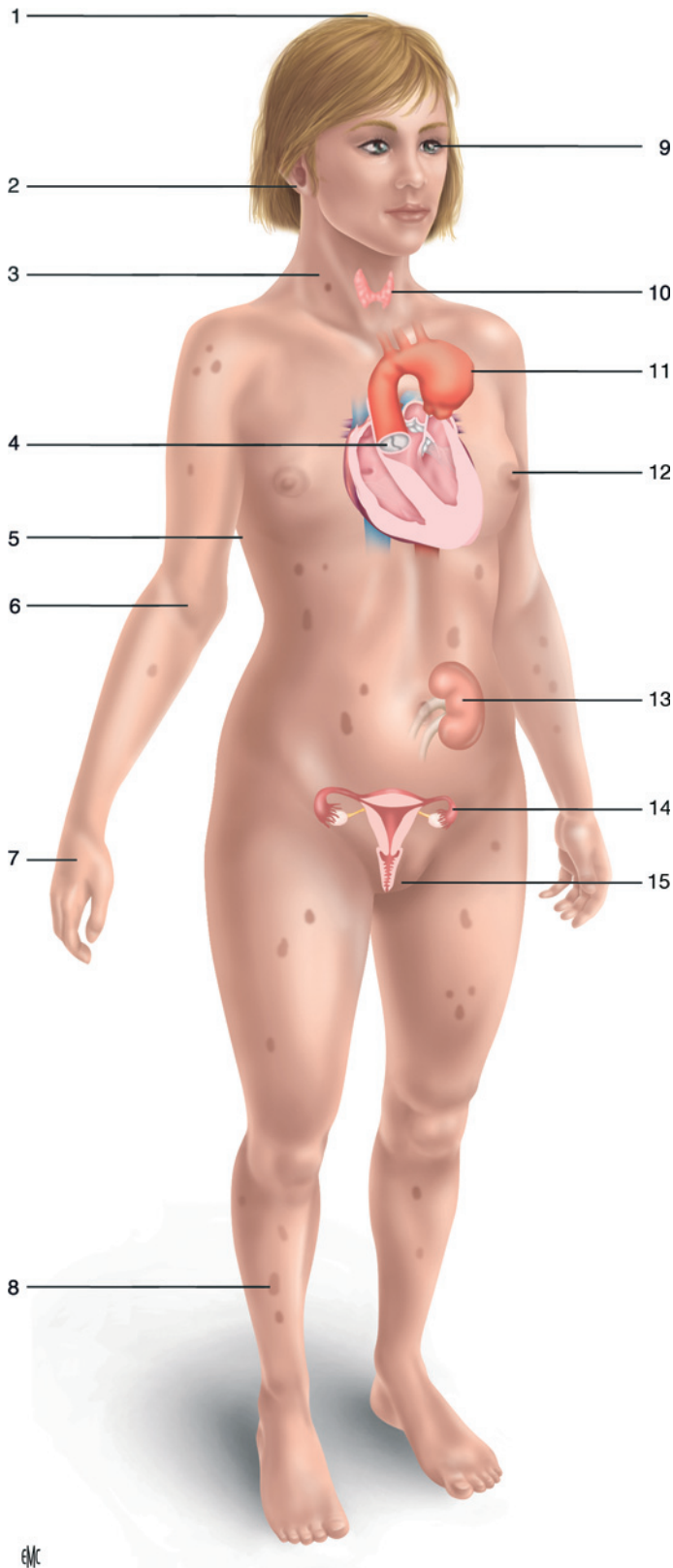


Figure 1. Manifestations cliniques du syndrome de Turner. 1. Petite taille ; 2. implantation basse des oreilles et des cheveux ; 3. pterygium coli ; 4. bicuspidie aortique ; 5. thorax en bouclier ; 6. cubitus valgus ; 7. métacarpe IV raccourci ; 8. nævi ; 9. strabisme ; 10. hypothyroïdie ; 11. coarctation de l'aorte ; 12. écartement des mammelons ; 13. rein en fer à cheval ; 14. ovaires de petite taille, ovaires en bandelette ; 15. utérus de petite taille.

se caractérise par une microcéphalie progressive, une dysmorphie faciale, un retard de croissance, une prédisposition aux cancers ainsi qu'une IOP [32]. Chrzanowska et al. ont retrouvé une IOP chez

37 femmes présentant un NBS, homozygote pour la mutation la plus commune [33].

Association familiale à un désordre du développement sexuel

Les mutations du gène *NR5A1* ou *SF-1* sont responsables de désordres du développement sexuel (DSD) associés ou non à une insuffisance surrénalienne. Ces mutations ont été détectées dans quatre familles comprenant des sujets 46,XY DSD et des femmes 46,XX avec une IOP [34]. Plusieurs équipes ont testé les mutations de *NR5A1* dans des cohortes de femmes avec IOP : la prévalence est d'environ 2 % [35, 36].

Syndrome de vieillissement prématuré

Le syndrome de Bloom ou le syndrome de Werner peuvent être associés avec une IOP [37]. Il s'agit d'une forme adulte de progéria associant une sclérodémie, une artériosclérose prématurée, une prédisposition aux cancers et des gonades atrophiques. Des mutations du gène *LMNA* de la lamine ont été identifiées à l'origine d'un tableau similaire [38].

Association de l'IOP à une hyperandrogénie

Les déficits en aromatase par mutation du gène de l'aromatase *CYP19* sont exceptionnels. On observe chez des patientes une aménorrhée avec des signes de virilisation, des kystes ovariens et un hypogonadisme hypergonadotrope [39].

Association entre IOP et insuffisance surrénalienne

La mutation du gène codant pour la protéine *steroidogenic acute regulatory* (StAR) entraîne une pathologie autosomique récessive révélée dans l'enfance par un syndrome de perte de sel puis par un impubérisme et une aménorrhée hypergonadotrophique [40]. Une puberté et des cycles menstruels peuvent être induits chez certaines patientes avec, en 2009, la description de la première grossesse obtenue après stimulation par citrate de clomifène [41].

Ataxie-télangiectasie

L'ataxie-télangiectasie est une maladie autosomique récessive très rare (1 pour 100 000 enfants), associant un déficit immunitaire sévère, une ataxie cérébelleuse progressive, une dysfonction oculomotrice, une prédisposition aux cancers et des anomalies gonadiques [22].

Étiologie d'insuffisance ovarienne prématurée isolée

Gène *NOBOX*

Le gène *newborn ovary homeobox* (*NOBOX*) est le plus souvent associé à une IOP non syndromique (6–9 % des cas). Il code pour un facteur de transcription impliqué dans la régulation de la folliculogénèse [42]. Chez la souris invalidée pour ce gène, il existe une infertilité due à une perte ovocytaire accélérée et un blocage dans la maturation folliculaire [43].

Gène *GDF9*

Growth differentiation factor 9 (*GDF9*) est un facteur de transcription de la famille des *transforming growth factors β* (*TGF-β*) fortement exprimé dans l'ovocyte. D'après des modèles animaux, l'activité de *GDF9* est cruciale pour la folliculogénèse [44]. Chez la femme, les variants décrits sont présents avec une prévalence de 1,4 % [45].

Gène *BMP15*

BPM15 ou *GDF-9B* est impliqué dans le développement folliculaire et la régulation des cellules de la granulosa. Les mutations du gène *BMP15* sont associées avec une IOP dans 1,5 à 15 % des cas [46]. La mutation p.Y235C a été la première identifiée par Persani et al. chez deux sœurs et leur père [47]. La transmission est dominante, liée à l'X dans ce cas.

Mutation du gène de l'inhibine alpha

L'association entre inhibine et IOP a été évoquée chez une patiente atteinte d'IOP et présentant une translocation responsable d'une cassure dans la sous-unité α de l'inhibine qui serait impliquée dans la régulation de la fonction ovarienne [48]. Ces résultats restent controversés.

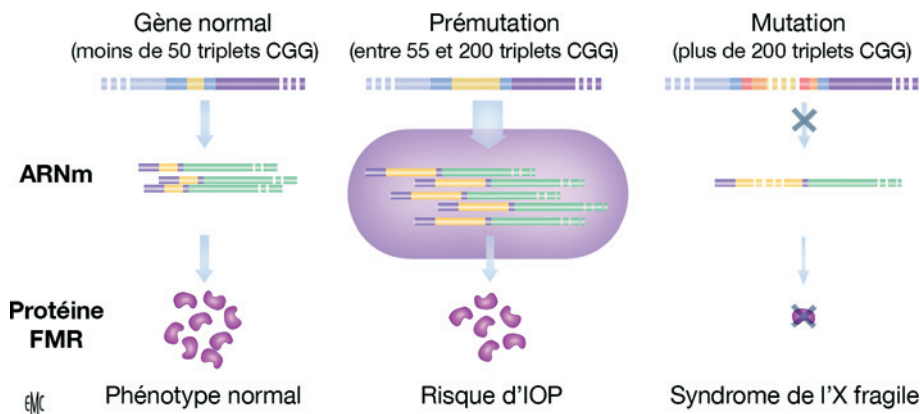


Figure 2. Expression du gène « fragile X mental retardation 1 » (*FMR1*) (d'après [20]). CGG : cytosine-guanine-guanine ; ARNm : acide ribonucléique messager ; IOP : insuffisance ovarienne prématurée.

Mutations des gènes impliqués dans la méiose

En 2016, une étude de Hyon et al. a identifié une microdélétion hétérozygote en 15q25.2 du gène *CPEB1*, connu pour être impliqué dans la méiose ovocytaire. La mutation a été retrouvée chez 1,3 % des femmes présentant des IOP sporadiques ou familiales [49].

Plusieurs mutations de *STAG3* ont été découvertes en association avec une IOP. Ces résultats ont été confirmés par le modèle animal muté, chez qui le développement ovocytaire était interrompu, conduisant à une déplétion ovocytaire [50].

Une mutation de *HFM1*, impliquée dans la recombinaison homologue des chromosomes, a été découverte associée à une IOP avec transmission autosomique récessive chez deux sœurs chinoises et non retrouvée chez les 316 contrôles [51].

Des mutations hétérozygotes de *MSH5* ont été décrites, entraînant un déclin de la fonction ovarienne et conduisant à une IOP [52]. *MCM8* et *MCM9* ont également été associés à des cas d'hypogonadismes hypergonadotropes [53].

Déficits enzymatiques et IOP

Des déficits enzymatiques, bien qu'exceptionnels, en cholestérol desmolase, 17 α -hydroxylase et 17-20 desmolase peuvent être à l'origine d'IOP avec absence de développement pubertaire et aménorrhée. La fertilité peut être restaurée en cas de présence de follicules au niveau ovarien et de l'ajout de gonadotrophines exogènes [54].

Mutation du récepteur à la FSH

Quelques mutations récessives inactivatrices du gène ont été décrites, se traduisant par une IOP avec blocage de la folliculogénèse. La première mutation par substitution p.A189V a été décrite en Finlande, entraînant une aménorrhée primaire, un hypogonadisme hypergonadotrope et des ovaires hypoplasiques [55]. Les formes partielles sont caractérisées par une aménorrhée secondaire ainsi qu'une IOP.

Causes non génétiques

Causes iatrogènes

Chimiothérapie

La chimiothérapie induit une altération de la fonction ovarienne, réversible ou définitive, entraînant une déplétion du pool de follicules primordiaux [56]. Les effets gonadotoxiques dépendent de la classe thérapeutique utilisée (Tableau 2), de la dose, de la durée du traitement, du type de cancer mais aussi de l'âge de la patiente [57]. Les agents alkylants, hautement gonadotoxiques, sont notamment employés dans le traitement des lymphomes de Hodgkin [58] et associés à un risque d'IOP de 60 % contre seulement 3 % en cas de chimiothérapie sans agent alkylant. Dans sa méta-analyse, Overbeek relève un taux d'aménorrhée après traitement du cancer du sein par cyclophosphamide, d'environ 40 à 80 % [57] bien que la définition d'aménorrhée soit variable selon les études (de 3 mois à 6 mois sans cycle).

Tableau 2.

Risque pour la fertilité à long terme selon les traitements reçus (d'après [59]).

Risque faible (< 20 %)	Antimétabolites	Azathioprine Fludarabine Méthotrexate 6-mercaptopurine Cytarabine	
	Vinca-alcaloïdes	Vincristine Vinblastine	
	Antibiotiques	Bléomycine Actinomycine D	
	Anthracyclines	Doxorubicine	
	Épipodophylotoxines	Étoposide	
Risque modéré (30–70 %)	Alkylants	Cyclophosphamide (> 6 g/m ²) Ifosfamide (> 60 g/m ²) Lomustine (360 mg/m ²) Procarbazine (> 6 g/m ²) Melphalan (140 mg/m ²)	
	Discussion de préservation de la fertilité	Alkylants	Busulfan Thiotépa (> 600 mg/m ²) Méphalan
		Radiothérapie	Irradiation corporelle totale Pelvienne (\geq 4 Gy sur 2 ovaires)
		Protocoles avec procarbazine	MOPP, BEACOPP, COPP, MVPP
Non évalué	Taxane		
	Oxaliplatine, cisplatine, carboplatine		
	Irinotécan		
	Thérapies ciblées		
	Bévacizumab, cétuximab, trastuzumab Erlotinib, imatinib		

Radiothérapie

L'irradiation corporelle totale, de l'axe craniospinal, de l'abdomen ou du pelvis expose potentiellement les ovaires aux radiations et peut entraîner une IOP par augmentation de l'atrophie des follicules primordiaux. L'apoptose d'environ la moitié des follicules est observée dès de faibles doses, de l'ordre de 2 Gray [60]. Une dose d'irradiation de 16,5 Gy à l'âge de 20 ans entraînerait une IOP pour 97,5 % des patientes [61].

Chirurgie pelvienne

L'ovariectomie unilatérale est associée à un risque multiplié par six de présenter une IOP et une avance de l'âge de la ménopause de sept ans environ [62]. Dans le syndrome des ovaires polykystiques, on peut recourir au *drilling* ovarien qui permet une diminution de l'AMH par destruction d'une partie des follicules préantraux [63]. Quelques cas d'IOP ont été rapportés après *drilling*, surtout avant la limitation du nombre d'impact de laser administré aux ovaires [64]. Dans le traitement des endométrioses, on observe un risque de lésion du parenchyme ovarien adjacent en cas de kystectomie

et un risque de lésion thermique du cortex ovarien sous-jacent par l'énergie utilisée lors de l'électrocoagulation [65]. La chirurgie bilatérale des ovaires pour endométrïomes entraîne une diminution du taux d'AMH d'environ 18 % pour un endométrïome de moins de 5 cm, et de 14 à 24 % si l'endométrïome mesure plus de 5 cm selon la technique utilisée [66]. Elle augmente de manière très significative le risque d'IOP.

Causes environnementales

Des contaminants environnementaux, reconnus comme perturbateurs endocriniens, peuvent entraîner une baisse de la réserve ovarienne. Les pathologies fréquemment associées sont les pubertés précoces, le syndrome des ovaires polykystiques et l'IOP [67]. Les phtalates exerceraient une toxicité gonadique [68]. Une étude réalisée par Grindler et al. a analysé 111 perturbateurs endocriniens et met en évidence une avancée de l'âge de la ménopause de 1,9 à 3,8 ans chez les patientes exposées à de plus fortes doses de ces agents, ainsi qu'un risque d'être en IOP multiplié par six [69]. Parmi les polluants, une étude a montré que les coiffeuses manipulant les colorants, alors qu'elles n'utilisent pas de gants, ont un risque multiplié par deux d'IOP [70]. De plus, il a été montré qu'une exposition in utero au distillbène ou diéthylstilbestrol augmente le risque d'IOP [71]. Ce produit n'est heureusement plus utilisé chez des femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

Causes auto-immunes

L'IOP peut être une manifestation auto-immune isolée ou associée avec des pathologies auto-immunes non endocrines telles que la maladie de Crohn, la myasthénie, ou le lupus. Elle s'associe également à des pathologies auto-immunes endocrines comme la maladie de Basedow, la maladie d'Addison, le diabète de type 1 ou encore les syndromes polyendocriniens auto-immuns. Selon les études, sa prévalence serait de 4 à 30 % ; son mécanisme exact est toujours mal connu. On retrouve la présence d'anticorps anti-ovaires dans 3–66 % des cas d'IOP [72], mais leur dosage n'est pas recommandé [73].

Maladie d'Addison et IOP

La maladie d'Addison est une pathologie rare de cause auto-immune. En cas d'IOP associée, on retrouve des anticorps *steroid-cell antibodies* (StCA) positifs dans 72 % des cas contre 25 % de fonction ovarienne normale [25]. Les StCA ciblent certaines enzymes comme la 17 α -hydroxylase, la P450sc α et la 21-hydroxylase [74] et peuvent interagir au niveau de la production des stéroïdes. On retrouve 90 % des patientes associant IOP et maladie d'Addison avec au moins un des anticorps positifs parmi les StCA, les anticorps anti-17 α -hydroxyprogestérone et les anticorps P450sc α . Par ailleurs, les cas d'IOP sont associés à une prévalence accrue de maladie d'Addison estimée de 2 à 10 % contre 1 sur 10 000 dans la population générale [74].

Syndromes polyendocriniens et IOP

Le syndrome polyendocrinien de type 1 ou APECED a été préalablement détaillé dans la section génétique. Il existe d'autres sous-types de polyendocrinopathie. Le plus fréquent est le type 2 ou syndrome de Schmidt. Les anticorps StCA sont également présents, leur prévalence est de 60 % dans l'APS de type I et 25–40 % dans l'APS de type II [72]. Des études italiennes ont montré que l'insuffisance surrénalienne survient en moyenne sept ans avant l'IOP dans l'APS de type 1, alors que dans le type 2 l'IOP survient en moyenne deux ans avant l'insuffisance surrénalienne [25], mais une chronologie différente est tout à fait possible. Il est ainsi souhaitable de penser à une insuffisance surrénalienne devant une asthénie ou un amaigrissement inhabituel chez une patiente avec une IOP.

Causes virales

Très peu de données sont disponibles sur le lien de causalité entre infection virale et IOP, et notamment aucune étude récente n'a été réalisée sur le sujet. Les oreillons pourraient être à l'origine de quelques rares cas d'ovarites postinfectieuses, par lésions folli-

culaires induisant la synthèse d'anticorps anti-ovaires à l'origine d'une ovarite chez 2 à 8 % des femmes.

■ Complications de l'insuffisance ovarienne prématurée

Complications cardiovasculaires

L'étude Framingham a démontré la corrélation entre risque cardiovasculaire et âge de ménopause en recensant 20 événements cardiovasculaires dans la population non ménopausée contre 70 dans la population ménopausée du même âge [75]. De même, la mortalité cardiovasculaire est augmentée chez les femmes qui ont eu une annexectomie bilatérale avant 45 ans, en l'absence de traitement hormonal substitutif. Le bénéfice du traitement estrogénique est prouvé chez les femmes jeunes [81].

Complications osseuses

L'ostéodensitométrie permet d'évaluer le degré de l'atteinte osseuse et le risque fracturaire. Il existe des facteurs de risque personnels : l'âge de survenue et l'ancienneté de l'IOP, la notion d'ostéoporose familiale, l'insuffisance pondérale, le tabagisme, la prise de corticoïdes, une pathologie endocrinienne associée. La perte de masse osseuse dans l'IOP est deux fois supérieure au rythme physiologique [76]. Le risque d'ostéoporose est élevé avec plus de deux tiers des patientes qui ont une ostéodensitométrie pathologique à un an et demi du diagnostic [54].

Complications neurologiques

L'IOP augmenterait à long terme le risque de troubles cognitifs et de démences. L'étude de la Mayo Clinic a montré une augmentation du risque de maladie de Parkinson chez des femmes jeunes ayant eu une annexectomie et non substituées [77]. Une répétition de cette étude retrouvait une augmentation d'anomalies neurologiques associées à la maladie d'Alzheimer [78]. Le risque de démence est diminué lorsque l'hormonothérapie est débutée précocement après la ménopause [79]. Il n'existe cependant pas d'études réalisées uniquement chez des femmes avec IOP.

Complications psychologiques

Il est indispensable d'évaluer et prendre en charge l'aspect psychologique dans l'IOP. On observe principalement des troubles du caractère, des insomnies ou bien des troubles du comportement alimentaire. Ces signes peuvent être associés à une irritabilité, une tendance à l'isolement, et des variations brutales de l'humeur. Une étude réalisée en 2010 [80] a démontré que l'IOP serait associée à un risque accru de syndrome dépressif. L'IOP a également un impact négatif sur l'activité sexuelle des patientes en raison d'une baisse de la libido.

■ Prise en charge thérapeutique

Traitement hormonal substitutif

Son rôle est de compenser l'hypoestrogénie et ses effets secondaires à court et à long termes. Le traitement hormonal substitutif (THS) ne doit pas être assimilé au traitement hormonal de la ménopause qui prolonge quant à lui la durée d'exposition des femmes aux estrogènes.

- Devant une aménorrhée primaire, on débute par de faibles doses d'estrogènes avec une augmentation progressive de la posologie. Puis, environ deux ans après, un traitement progestatif est introduit au moins dix jours par mois [81].
- Devant une aménorrhée secondaire, on introduit un traitement estroprogestatif, contraceptif ou uniquement substitutif. Il associe du 17 β -estradiol par voie orale ou transcutanée à un progestatif administré en continu ou en séquentiel (10 à

14 jours par mois). Il est poursuivi jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause au minimum.

Le THS n'augmente pas le risque de cancer du sein en cas d'IOP, ainsi il n'est pas nécessaire de réaliser des mammographies plus fréquentes chez ces patientes [1, 82].

Prise en charge de la fertilité

Initialement, il peut persister des cycles spontanés avec un taux de grossesses d'environ 5–6 % et un taux de fausses couches similaire à celui de la population générale. Une étude récente [83] a analysé chez 507 femmes la reprise d'une fertilité spontanée, 23 % d'entre elles reprenaient une fonction ovarienne après le diagnostic, qui persistait à un an chez 75 % d'entre elles. Les traitements inducteurs de l'ovulation n'augmentent pas les chances de grossesses et ne sont donc pas conseillés.

À ce jour, seul le don d'ovocyte permet d'obtenir un taux de grossesses élevé, d'environ 25 à 40 % par cycle de traitement. Chez les patientes avec un syndrome de Turner, il est indispensable d'évaluer la fonction cardiaque et notamment l'existence ou non d'une dilatation aortique selon les recommandations établies par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et l'Agence de biomédecine [84].

Récemment, des techniques de maturation in vitro de follicules ovariens de femmes avec IOP ont été publiées. Le groupe de Hsueh en Californie a été le premier à décrire une grossesse suite à l'utilisation sur des fragments d'ovaires humains de stimulateurs de la voie Akt, permettant une maturation des follicules. Ces fragments congelés ont ensuite été transplantés en orthotopique, et une procédure de fécondation in vitro a permis d'obtenir plusieurs naissances [85]. Un groupe chinois en collaboration avec le groupe californien vient d'utiliser la même technique, sans congélation des fragments d'ovaires [86]. Ces résultats sont cependant encore préliminaires.

Traitement préventif

À ce jour, il n'existe aucun traitement préventif efficace de la destruction ovocytaire. Le blocage temporaire de la fonction ovarienne par agonistes de la *gonadotrophin releasing hormone* (GnRH) au cours d'une chimiothérapie ne fait pas l'objet d'un consensus. Cependant, une étude récente [87] suggère une diminution significative du risque d'IOP secondaire à la chimiothérapie avec une augmentation du taux de grossesse ultérieure. Si la patiente est célibataire, il est possible de proposer une préservation d'ovocytes qui consiste en une stimulation folliculaire par des gonadotrophines à fortes doses. Les ovocytes sont ensuite prélevés par ponction ovocytaire, puis vitrifiés pour la conservation. La congélation de tissu ovarien suivie d'une autogreffe peut être réalisée. Il existe cependant très peu de grossesses à ce jour à travers le monde. Une méta-analyse récente retrouvait 84 naissances et huit grossesses en cours sur un total de 309 transplantations de tissu ovarien [88]. La congélation d'embryon est une technique efficace mais nécessite que la patiente soit postpubère, qu'elle puisse bénéficier d'une stimulation ovarienne et qu'elle ait un partenaire avec un projet de grossesse.

Conseil génétique

Un conseil génétique doit être prodigué aux patientes et à leurs familles lorsqu'une anomalie génétique chromosomique ou génique est retrouvée. En particulier, la prémutation du gène *FMR1* indique la réalisation d'une enquête familiale afin d'anticiper tout risque de transmission à la descendance.

Conclusion

La prévalence de l'IOP est d'environ 1 à 2 % des femmes. Les mécanismes en cause sont le plus souvent iatrogènes, génétiques ou auto-immuns. À ce jour, il est possible d'identifier l'étiologie dans environ 30 à 40 % des cas. Dans le bilan génétique,

la réalisation d'un caryotype et la recherche de la prémutation *FMR1* doivent être réalisées de manière systématique. Le bilan du retentissement est indispensable devant la majoration des risques notamment cardiovasculaires et osseux. Pour limiter ces derniers, la prise en charge thérapeutique sans délai avec un traitement hormonal substitutif est essentielle avec pour principal objectif de substituer la carence estrogénique. Une prise en charge des effets psychologiques est souhaitable. Les progrès de la génétique devraient augmenter les étiologies des IOP. Les éventuelles origines environnementales sont beaucoup plus difficiles à déterminer.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



Références

- Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;**31**:926–37.
- Christin-Maitre S. What are the differences between premature ovarian insufficiency and diminished ovarian reserve? *Med Ther Med Reprod Gynecol Endocrinol* 2017;**19**:4–10.
- Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod* 2003;**18**:199–206.
- Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, Chung H-F, Anderson D, Kuh D, et al. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Hum Reprod* 2017;**32**:679–86.
- Knauff EA, Eijkemans MJ, Lambalk CB, ten Kate-Booij MJ, Hoek A, Beerendonk CC, et al. Anti-Mullerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;**94**:786–92.
- Monniaux D, Clément F, Dalbiès-Tran R, Estienne A, Fabre S, Mansanet C, et al. The ovarian reserve of primordial follicles and the dynamic reserve of antral growing follicles: what is the link? *Biol Reprod* 2014;**90**:85.
- Aboura A, Dupas C, Tachdjian G, Portnoi M-F, Bourcigaux N, Dewailly D, et al. Array comparative genomic hybridization profiling analysis reveals deoxyribonucleic acid copy number variations associated with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;**94**:4540–6.
- Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010;**65**:161–6.
- Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen Z-J. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod* 2015;**21**:787–808.
- Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;**351**:1227–38.
- Kwon A, Hyun SE, Jung MK, Chae HW, Lee WJ, Kim TH, et al. Risk of gonadoblastoma development in patients with Turner syndrome with cryptic Y chromosome material. *Horm Cancer* 2017;**8**:166–73.
- Bucerzan S, Miclea D, Popp R, Alkhzouz C, Lazea C, Pop IV, et al. Clinical and genetic characteristics in a group of 45 patients with Turner syndrome (monocentric study). *Clin Risk Manag* 2017;**13**:613–22.
- Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Brac de la Perrière A, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod* 2016;**31**:782–8.
- Goswami R, Goswami D, Kabra M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V. Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertil Steril* 2003;**80**:1052–4.
- Wigby K, D'Epagnier C, Howell S, Reicks A, Wilson R, Cordeiro L, et al. Expanding the phenotype of Triple X syndrome: a comparison of prenatal versus postnatal diagnosis. *Am J Med Genet A* 2016;**170**:2870–81.
- Rizzolio F, Bione S, Sala C, Goegan M, Gentile M, Gregato G, et al. Chromosomal rearrangements in Xq and premature ovarian failure: mapping of 25 new cases and review of the literature. *Hum Reprod* 2006;**21**:1477–83.
- Hoyos LR, Thakur M. Fragile X premutation in women: recognizing the health challenges beyond primary ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet* 2017;**34**:315–23.

- 653 [18] Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, 730
654 Welt CK, Rebar RW, et al. The FMR1 premutation and reproduction. 731
655 *Fertil Steril* 2007;**87**:456–65. 732
- 656 [19] Allen EG, Charen K, Giles J, He W, Dominguez C. Anti-Mullerian 733
657 hormone indicates early ovarian decline in fragile X mental retarda- 734
658 tion (FMR1) premutation carriers: a preliminary study. *Hum Reprod* 735
659 2008;**23**:1220–5. 736
- 660 [20] Willemsen R, Levenga J, Oostra BA. CGG repeat in the *FMR1* gene: 737
661 size matters. *Clin Genet* 2011;**80**:214–25. 738
- 662 [21] Murray A, Webb J, Dennis N, Conway G, Morton N. Microdeletions 739
663 in *FMR2* may be a significant cause of premature ovarian failure. *J* 740
664 *Med Genet* 1999;**36**:767–70. 741
- 665 [22] Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian 742
666 insufficiency. *Clin Genet* 2017;**91**:183–98. 743
- 667 [23] Crisponi L, Deiana M, Loi A, Chiappe F, Uda M, Amati P, et al. 744
668 The putative forkhead transcription factor *FOXL2* is mutated in 745
669 blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nat Genet* 746
670 2001;**27**:159–66. 747
- 671 [24] Elzaiait M, Todeschini A-L, Caburet S, Veitia Ra. The genetic make-up 748
672 of ovarian development and function: the focus on the transcription 749
673 factor *FOXL2*. *Clin Genet* 2017;**91**:173–82. 750
- 674 [25] Reato G, Morlin L, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, Masiero S, 751
675 et al. Premature ovarian failure in patients with autoimmune Addi- 752
676 son's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation. *J Clin* 753
677 *Endocrinol Metab* 2011;**96**:E1255–61. 754
- 678 [26] Newman W, Friedman T, Conway GS. Perrault syndrome. *GeneRev* 755
679 2014. 756
- 680 [27] Lerat J, Jonard L, Loundon N, Christin-Maitre S, Lacombe D, Goizet 757
681 C, et al. An application of NGS for molecular investigations in Perrault 758
682 syndrome: study of 14 families and review of the literature. *Hum Mutat* 759
683 2016;**37**:1354–62. 760
- 684 [28] Rubio-Gozalbo ME, Gubbels CS, Bakker JA, Menheere PP, Wodzig 761
685 WK, Land JA. Gonadal function in male and female patients with 762
686 classic galactosemia. *Hum Reprod Update* 2010;**16**:177–88. 763
- 687 [29] Baumann N, Turpin JC. Adult-onset leukodystrophies. *J Neurol* 764
688 2000;**247**:751–9. 765
- 689 [30] Fogli A, Rodriguez D, Eymard-Pierre E, Bouhour F, Labauge P, Mea- 766
690 ney BF, et al. Ovarian failure related to eukaryotic initiation factor 2B 767
691 mutations. *Am J Hum Genet* 2003;**72**:1544–50. 768
- 692 [31] Luoma P, Melberg A, Rinne JO, Kaukonen JA, Nupponen NN, 769
693 Chalmers RM, et al. Parkinsonism, premature menopause, and mito- 770
694 chondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular 771
695 genetic study. *Lancet* 2004;**364**:875–82. 772
- 696 [32] Varon R, Demuth I, Chrzanowska KH. Nijmegen breakage syndrome. 773
697 In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, 774
698 Bean LJ, et al., editors. *GeneReviews*. 1993. 775
- 699 [33] Chrzanowska KH, Szarras-Czapnik M, Gajdulewicz M, Kalina MA, 776
700 Gajtko-Metera M, Walewska-Wolf M, et al. Prevalence of primary 777
701 ovarian insufficiency in girls and young women with Nijmegen brea- 778
702 kage syndrome: evidence from a longitudinal study. *J Clin Endocrinol* 779
703 *Metab* 2010;**95**:3133–40. 780
- 704 [34] Lourenço D, Brauner R, Lin L, De Perdigo A, Weryha G, Muresan 781
705 M, et al. Mutations in *NR5A1* associated with ovarian insufficiency. *N* 782
706 *Engl J Med* 2009;**360**:1200–10. 783
- 707 [35] Janse F, de With LM, Duran KJ, Kloosterman WP, Goverde AJ, Lam- 784
708 balk CB, et al. Limited contribution of *NR5A1* (*SF-1*) mutations in 785
709 women with primary ovarian insufficiency (POI). *Fertil Steril* 2012;**97**, 786
710 141–146.e2. 787
- 711 [36] Philibert P, Paris F, Lakhal B, Audran F, Gaspari L, Saâd A, et al. 788
712 *NR5A1* (*SF-1*) gene variants in a group of 26 young women with XX 789
713 primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2013;**99**:484–9. 790
- 714 [37] Cunniff C, Bassetti JA, Ellis NA. Bloom's syndrome: clinical spectrum, 791
715 molecular pathogenesis, and cancer predisposition. *Mol Syndromol* 792
716 2017;**8**:4–23. 793
- 717 [38] McPherson E, Turner L, Zador I, Reynolds K, Macgregor D, Giam- 794
718 pietro PF. Ovarian failure and dilated cardiomyopathy due to a novel 795
719 lamin mutation. *Am J Med Genet A* 2009;**149A**:567–72. 796
- 720 [39] Belgorosky A, Guercio G, Pepe C, Saraco N, Rivarola MA. Genetic 797
721 and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood 798
722 and adolescence. *Horm Res* 2009;**72**:321–30. 799
- 723 [40] Bhangoo A, Stocco DM. Functional and physiological consequences of 800
724 *StAR* deficiency: role in lipid congenital adrenal hyperplasia. *Endocr* 801
725 *Dev* 2011;**20**:47–53. 802
- 726 [41] Khoury K, Barbar E, Ainmelk Y, Ouellet A, Lehoux J-G. Gonadal 803
727 function, first cases of pregnancy, and child delivery in a woman 804
728 with lipid congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 805
729 2009;**94**:1333–7. 806
- [42] Bouilly J, Beau I, Barraud S, Bernard V, Azibi K, Fagart J, et al. 807
Identification of multiple gene mutations accounts for a new genetic 730
architecture of primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 731
2016;**101**:4541–50. 732
- [43] Lechowska A, Bilinski S, Choi Y, Shin Y, Kloc M, Rajkovic A. Pre- 733
mature ovarian failure in *nobox*-deficient mice is caused by defects in 734
somatic cell invasion and germ cell cyst breakdown. *J Assist Reprod* 735
Genet 2011;**28**:583–9. 736
- [44] Shimasaki S, Moore RK, Otsuka F, Erickson GF. The bone mor- 737
phogenetic protein system in mammalian reproduction. *Endocr Rev* 738
2004;**25**:72–101. 739
- [45] Wang B, Wen Q, Ni F, Zhou S, Wang J, Cao Y, et al. Analyses of growth 740
differentiation factor 9 (*GDF9*) and bone morphogenetic protein 15 741
(*BMP15*) mutation in Chinese women with premature ovarian failure. 742
Clin Endocrinol 2010;**72**:135–6. 743
- [46] Persani L, Rossetti R, Cacciatore C. Genes involved in human prema- 744
ture ovarian failure. *J Mol Endocrinol* 2010;**45**:257–79. 745
- [47] Di Pasquale E, Beck-Peccoz P, Persani L. Hypergonadotropic ovarian 746
failure associated with an inherited mutation of human bone morpho- 747
genetic protein-15 (*BMP15*) gene. *Am J Hum Genet* 2004;**75**:106–11. 748
- [48] Chand AL, Harrison CA, Shelling AN. Inhibin and premature ovarian 749
failure. *Hum Reprod Update* 2010;**16**:39–50. 750
- [49] Hyon C, Mansour-Hendili L, Chantot-Bastaraud S, Donadille B, Ker- 751
lan V, Dodé C, et al. Deletion of *CPEB1* gene: a rare but recurrent 752
cause of premature ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 753
2016;**101**:2099–104. 754
- [50] Caburet S, Arboleda VA, Llano E, Overbeek PA, Barbero JL, Oka 755
K, et al. Mutant cohesin in premature ovarian failure. *N Engl J Med* 756
2014;**370**:943–9. 757
- [51] Zhang W, Jiang H, Wu B-L, Primary Ovarian Insufficiency Collabora- 758
tion. Mutations in *HFMI* in recessive primary ovarian insufficiency. 759
N Engl J Med 2014;**370**:972–4. 760
- [52] Mandon-Pépin B, Touraine P, Kuttent F, Derbois C, Rouxel A, Mat- 761
suda F, et al. Genetic investigation of four meiotic genes in women 762
with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol* 2008;**158**:107–15. 763
- [53] Tenenbaum-Rakover Y, Weinberg-Shukron A, Renbaum P, Lobel O, 764
Eideh H, Gulsuner S, et al. Minichromosome maintenance complex 765
component 8 (*MCM8*) gene mutations result in primary gonadal fail- 766
ure. *J Med Genet* 2015;**52**:391–9. 767
- [54] Christin-Maitre S, Pasquier M, Donadille B, Bouchard P. L'insuffisance 768
ovarienne prématurée. *Ann Endocrinol* 2006;**67**:557–66. 769
- [55] Aittomäki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, 770
Gromoll J, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone recep- 771
tor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 772
1995;**82**:959–68. 773
- [56] Morgan S, Lopes F, Gourley C, Anderson RA, Spears N. Cisplatin 774
and doxorubicin induce distinct mechanisms of ovarian follicle loss; 775
imatinib provides selective protection only against cisplatin. *Plos ONE* 776
2013;**8**(7). 777
- [57] Overbeek A, van den Berg MH, van Leeuwen FE, Kaspers GJL, 778
Lambalk CB, van Dulmen-den Broeder E. Chemotherapy-related late 779
adverse effects on ovarian function in female survivors of child- 780
hood and young adult cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 781
2017;**53**:10–24. 782
- [58] van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, Abeilard-Lemoisson E, 783
Spina M, Moser EC, et al. Premature ovarian failure and fertility in 784
long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisa- 785
tion for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and 786
Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte Cohort Study. *J Clin Oncol* 787
2012;**30**:291–9. 788
- [59] Sudour-Bonnange H, Tabone M-D, Thomas-Teinturier C, Pacque- 789
ment H, Oberlin O, Marec-Berard P, et al. Préservation de la fertilité 790
chez les enfants et adolescents traités pour un cancer. *Bull Cancer* 791
2013;**100**:727–35. 792
- [60] Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and 793
young adults with cancer. *J Clin Oncol* 2010;**28**:4831–41. 794
- [61] Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of 795
ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J* 796
Radiat Oncol Biol Phys 2005;**62**:738–44. 797
- [62] Thomas-Teinturier C, El Fayeck C, Oberlin O, Pacquement H, Haddy 798
N, Labbé M, et al. Age at menopause and its influencing factors in a 799
cohort of survivors of childhood cancer: earlier but rarely premature. 800
Hum Reprod 2013;**28**:488–95. 801
- [63] Giampaolino P, Morra I, Della Corte L, Sparice S, Di Carlo C, 802
Nappi C, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels after ovarian 803
drilling for the second-line treatment of polycystic ovary syndrome: 804
a pilot-randomized study comparing laparoscopy and transvaginal 805
hydrolaparoscopy. *Gynecol Endocrinol* 2017;**33**:26–9. 806
807

- 808 [64] Seyam EM, Mohamed TG, Hasan MM, Abd Al Mawgood MH. Evaluation
809 of ultrasonographic and anti-Mullerian hormone (AMH) changes
810 as predictors for ovarian reserve after laparoscopic ovarian drilling for
811 women with polycystic ovarian syndrome. *Middle East Fertil Soc J*
812 2014;**19**:314–23.
- 813 [65] Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scar-
814 selli G. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age
815 at menopause. *Hum Reprod* 2011;**26**:3000–7.
- 816 [66] Taniguchi F, Sakamoto Y, Yabuta Y, Azuma Y, Hirakawa E, Nagira
817 K, et al. Analysis of pregnancy outcome and decline of anti-Mullerian
818 hormone after laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas. *J*
819 *Obstet Gynaecol Res* 2016;**42**:1534–40.
- 820 [67] Costa EM, Spritzer PM, Hohl A, Bachega TA, Costa EM, Sprit-
821 zter PM, et al. Effects of endocrine disruptors in the development
822 of the female reproductive tract. *Arq Bras Endocrinol Amp Metabol*
823 2014;**58**:153–61.
- 824 [68] Hannon PR, Flaws JA. The effects of phthalates on the ovary. *Front*
825 *Endocrinol* 2015;**6**.
- 826 [69] Grindler NM, Allsworth JE, Macones GA, Kannan K, Roehl KA,
827 Cooper AR. Persistent organic pollutants and early menopause in U.S.
828 women. *Plos ONE* 2015;**10**(1).
- 829 [70] Gallicchio L, Miller S, Greene T, Zacur H, Flaws JA. Premature ovarian
830 failure among hairdressers. *Hum Reprod* 2009;**24**:2636–41.
- 831 [71] Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B, Cheville AL,
832 et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethyl-
833 stilbestrol. *N Engl J Med* 2011;**365**:1304–14.
- 834 [72] Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. The role of autoimmunity in premature
835 ovarian failure. *Iran J Reprod Med* 2015;**13**:461–72.
- 836 [73] Novosad JA, Kalantaridou SN, Tong Z-B, Nelson LM. Ovarian anti-
837 bodies as detected by indirect immunofluorescence are unreliable in
838 the diagnosis of autoimmune premature ovarian failure: a controlled
839 evaluation. *BMC Womens Health* 2003;**3**:2.
- 840 [74] Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal
841 insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies,
842 autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease
843 prediction. *Endocr Rev* 2002;**23**:327–64.
- 844 [75] Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause
845 and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern*
846 *Med* 1976;**85**:447–52.
- 847 [76] Yoshida T, Takahashi K, Yamatani H, Takata K, Kurachi H. Impact of
848 surgical menopause on lipid and bone metabolism. *Climacteric J Int*
849 *Menopause Soc* 2011;**14**:445–52.
- 850 [77] Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de
851 Andrade M, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in
852 women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*
853 2007;**69**:1074–83.
- 854 [78] Secor E, Chibnik LB, Barnes LL, Schneider JA, Bennett DA. Age at
855 surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathol-
856 ogy in older women. *Neurology* 2014;**82**:222–9.
- 857 [79] Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health
858 consequences of premature or early menopause and considera-
859 tions for management. *Climacteric J Int Menopause Soc* 2015;**18**:
860 483–91.
- 861 [80] Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, Vanderhoof VH, Koziol DE, Calis KA,
862 et al. Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian
863 insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;**96**:E278–87.
- 864 [81] Christin-Maitre S. Use of hormone replacement in females with endo-
865 crine disorders. *Horm Res Paediatr* 2017;**87**:215–23.
- 866 [82] Soares PM, Cabello C, Magna LA, Tinois E, Benetti-Pinto CL. Breast
867 density in women with premature ovarian failure or postmenopausal
868 women using hormone therapy: analytical cross-sectional study. *Sao*
869 *Paulo Med J Rev Paul Med* 2010;**128**:211–4.
- 870 [83] Bachelot A, Nicolas C, Dulon J, Bidet M, Leban M, Golmard J-L, et al.
871 Devenir à long terme de la reprise de la fonction ovarienne chez les
872 patientes ayant une insuffisance ovarienne précoce. *Ann Endocrinol*
873 2016;**77**:252.
- 874 [84] Cabanes L, Chalas C, Christin-Maitre S, Donadille B, Felten ML,
875 Gaxotte V, et al. Turner syndrome and pregnancy: clinical practice.
876 Recommendations for the management of patients with Turner syn-
877 drome before and during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod*
878 *Biol* 2010;**152**:18–24.
- 879 [85] Li J, Kawamura K, Cheng Y, Liu S, Klein C, Liu S, et al. Activation
880 of dormant ovarian follicles to generate mature eggs. *Proc Natl Acad*
881 *Sci USA* 2010;**107**:10280–4.
- 882 [86] Yao G, Dong F, Bu Z, Cheng Y, Sato Y. In vitro activation of follicles
883 and fresh tissue auto-transplantation in primary ovarian insufficiency
884 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;**101**:4405–12.
- 885 [87] Mastro L, Lambertini M. Temporary ovarian suppression with
886 gonadotropin-releasing hormone agonist during chemotherapy for
887 fertility preservation: toward the end of the debate? *Oncologist*
888 2015;**20**:1233–5.
- 889 [88] Pacheco F, Oktay K. Current success and efficiency of autologous ova-
890 rian transplantation: a meta-analysis. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*
891 2017;**24**:1111–20.

892 A. Graff.
893 S. Christin-Maitre (sophie.christin-maitre@aphp.fr).
894 Service d'endocrinologie de la reproduction, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Centre constitutif du centre de référence des maladies endocriniennes rares de la
895 croissance (CMERC), Sorbonne Université, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France.

896 Toute référence à cet article doit porter la mention : Graff A, Christin-Maitre S. Insuffisance ovarienne prématurée. EMC - Gynécologie 2017;0(0):1-9 [Article
897 147-A-40].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique