



**Insuffisance ovarienne prématurée : étiologies et prise en charge ?**

**Expérience du service de gynécologie–obstétrique II –**

**(à propos de 10cas)**

**Mémoire présenté par :**

**Docteur ADADI Hind**

**Née le 08/06/1991 à FES,**

**POUR L'OBTENSION DU DIPLÔME DE SPECIALITE EN MEDECINE**

**Option : Gynécologie Obstétrique**

**Sous la direction de Professeur SOFIA JAYI**

**Session Juin 2022**

## Sommaire

|   |    |
|---|----|
| INTRODUCTION .....  | 11 |
| Première partie : Etude théorique : .....                     | 13 |
| I. LES DIFFERENTES DEFINITIONS .....                          | 14 |
| 1-Réserve ovarienne .....                                     | 14 |
| 2-Insuffisance ovarienne prématurée (IOP) .....               | 14 |
| 3-Diminution de la réserve ovarienne .....                    | 14 |
| II. FOLLICULOGENESE ET OVOGENESE .....                        | 15 |
| III. PHYSIOPATHOLOGIE DU VIEILLISSEMENT OVARIEN PRECOCE ..... | 18 |
| IV. RESERVE OVARIENNE ET SES MARQUEURS .....                  | 23 |
| 1-FSH et E2 .....   | 24 |
| 2-Compte des Follicules Antraux (CFA) .....                   | 26 |
| 3-Inhibine B .....  | 28 |
| 4-AMH .....   | 28 |
| V. ETIOLOGIES DE L'INSUFFISANCE OVARIENNE PREMATUREE .....    | 32 |
| 1-Iatrogènes .....  | 32 |
| 2-Génétiques .....  | 33 |
| 3-Auto-immunes .....  | 35 |
| 4-Infectieuses et toxiques .....                              | 36 |
| 5-Idiopathiques .....   | 36 |
| DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE .....                        | 37 |
| MATERIELS ET METHODES .....                                   | 37 |
| I. MATERIELS ET METHODES .....                                | 38 |

## Insuffisance ovarienne prématurée : étiologies et prise en charge ?

---

|   |    |
|---|----|
| 1-Type d'étude :.....   | 38 |
| 2- Critères d'inclusion : .....                               | 38 |
| 3-Recueil des informations : .....                            | 38 |
| II.RESULTAS.....  | 39 |
| 1-CARACTERES SOCIODEMOGRAPHIQUES : .....                      | 39 |
| 2-LES ANTECEDENTS.....  | 40 |
| 3. Circonstances de découverte -motif de consultation : ..... | 43 |
| 4-ELEMENTS DU DIAGNOSTIC.....                                 | 44 |
| 5-DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE .....                                | 46 |
| 6-LA CONDUITE THERAPEUTIQUE : .....                           | 48 |
| 7-LE SUIVI ET L'EVOLUTION POST-THERAPEUTIQUE : .....          | 49 |
| TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....                            | 51 |
| 1. Définition,épidémiologie .....                             | 52 |
| 1-1Définition.....  | 52 |
| 1-2Épidémiologie .....  | 55 |
| 1-3Facteurs de risques .....                                  | 56 |
| 2. Histoire naturelle de la pathologie .....                  | 56 |
| 3.Les critères du diagnostic.....                             | 63 |
| Antécédents: .....  | 64 |
| Interrogatoire et Examen physique : .....                     | 65 |
| Dosages hormonaux: .....                                      | 65 |
| 4.Les différentes étiologies .....                            | 68 |
| 4.1 La chirurgie ovarienne .....                              | 69 |
| 4.2.2Étiologie infectieuse .....                              | 75 |

|  |     |
|--|-----|
| 4.2.3 Toxicité potentielle de l'environnement .....                      | 75  |
| 4.3 Génétique .....  | 76  |
| 4.4 Origines auto-immunes .....  | 82  |
| 5. Bilan étiologique et retentissements .....                            | 84  |
| A. Bilan étiologique .....   | 84  |
| 5.1 Bilan génétique .....  | 84  |
| 5.2 Bilan auto-immun .....   | 85  |
| 5.3 Bilan infectieux .....   | 85  |
| 5.4 Bilan de retentissement .....  | 86  |
| 5.4.1 Bilan de retentissement osseux.....                                | 86  |
| 5.4.2 Bilan du retentissement gynécologique, y compris la fertilité..... | 86  |
| 6. Traitement hormonal substitutif.....                                  | 88  |
| 7. La prise en charge de la fertilité .....                              | 100 |
| 8. Accompagnement des patientes .....                                    | 108 |
| CONCLUSION .....   | 111 |
| Références .....   | 116 |

## REMERCIEMENTS

A NOTRE CHER MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOULAY A. MELHOUF

Professeur de l'Enseignement Supérieur de Gynécologie-Obstétrique

CHU Hassan II – Fès

Nous vous remercions vivement pour la rigueur que vous nous avez transmise, pour nous forger en qualité de chirurgien que nous deviendrons. Vous êtes pour nous un modèle à suivre. La bienvenue et la simplicité par laquelle vous nous avez accueilli dans votre service ne nous laisse pas indifférent envers vous.

Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect.

Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE MEMOIRE

Madame le Professeur S. JAYI

Professeur de l'Enseignement Supérieur de Gynécologie-Obstétrique

CHU Hassan II – Fès

Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant cet excellent  
sujet de travail

Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités  
professionnelles ne peuvent que susciter notre grand estime et profond  
respect.

Nous avons eu le privilège de travailler sous votre direction et avons  
trouvé auprès de vous le guide et la conseillère qui nous a reçu en toutes  
circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre probité au travail et votre dynamisme, votre sens de responsabilité  
nous ont toujours impressionnés et sont pour nous un idéal à atteindre.

Veillez, Chère Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de  
notre haute considération et notre profond respect pour avoir guidé les  
premiers pas de ma carrière.

A NOTRE MAITRE

Madame le Professeur H.CHAARA

Professeur de l'Enseignement Supérieur de Gynécologie-Obstétrique

CHU Hassan II - Fès

Vos hautes vertus morales qui n'ont d'égales que votre compétence, votre érudition et votre dévouement professionnel nous ont toujours rempli d'admiration

et de vénération pour votre personnalité. Ainsi

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre haute considération.

Madame le Professeur FZ.FDILI ALAOUI

Professeur de l'Enseignement Supérieur de Gynécologie-Obstétrique

CHU Hassan II - Fès

Les mots ne suffisent certainement pas pour exprimer le grand honneur et l'immense plaisir que j'ai eu à travailler sous votre direction pour vous témoigner ma profonde reconnaissance pour tout ce que vous m'avez appris, pour le précieux temps que vous nous consacrez quotidiennement. J'ai toujours admiré votre rigueur scientifique, votre dynamisme et votre disponibilité. Je garderai toujours en mémoire votre gentillesse et votre modestie

A NOTRE CHER MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A.BANANI

Professeur de l'Enseignement Supérieur de Gynécologie-Obstétrique

CHU Hassan II – Fès

Nous admirons votre compétence et votre extrême amabilité.

Vos conseils et votre dynamisme nous ont servi de beaucoup pour  
pouvoir toujours aller de l'avant.

Permettez-nous de vous exprimer notre gratitude et nos remerciements  
les plus sincères.

A TOUS NOS MAITRES

Merci pour tout ce que vous nous avez transmis. Vos conseils et vos  
remarques nous ont servi tout au long de notre formation.

Qu'il nous soit permis de vous rendre hommage et de vous formuler  
notre profonde gratitude.

A TOUS LES RESIDENTS ET PERSONNEL DU SERVICE DE GYNECOLOGIE-  
OBSTETRIQUE II  
- CHU Hassan II de Fès-

Nous vous sommes très reconnaissants de l'aide apportée tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de nos sentiments les plus distingués.

## INTRODUCTION

L'insuffisance ovarienne est un processus inéluctable dans l'espèce humaine et survient en moyenne vers l'âge de 51 ans ; c'est la ménopause. L'âge de la ménopause semble être fortement influencé par des facteurs génétiques, ainsi que par des facteurs environnementaux, comme le tabac. L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est définie comme étant une défaillance ovarienne périphérique caractérisée par une aménorrhée primaire, ou secondaire survenant avant l'âge de 40 ans, associée à un taux de FSH supérieur à 25mUI/l avec un taux bas d'œstradiol(1). Elle atteint 1 à 2 % de la population féminine. Sa prévalence est de 1/10 000 chez les femmes de moins de 20ans, de 1/1000 chez les femmes de moins de 30ans et de 1% chez les femmes de moins de 40ans (2).

Nous rapportons dans cette étude rétrospective les données cliniques et para-cliniques de 10 observations pour des patientes prises en charge au service de Gynécologie et Obstétrique-II du CHU Hassan II de Fès pour IOP.

Le but de ce travail est de répondre aux questions suivantes :

- Quel est le profil épidémiologique des patientes ayant une IOP?
- Quelles sont les circonstances de découverte de l'IOP ?
- Quel bilan à visée diagnostic et étiologique ?
- Quelle prise en charge thérapeutique à entreprendre devant une IOP ?
- Quelles propositions pouvons-nous suggérer pour une meilleure approche diagnostique et thérapeutique dans notre contexte?

**Première partie :**

**Etude théorique :**

### I. LES DIFFERENTES DEFINITIONS

Il est important de distinguer l'insuffisance ovarienne prématurée de la diminution de réserve ovarienne.

#### 1-Réserve ovarienne

L'ESHRE définit la réserve ovarienne comme « englobant à la fois la quantité et la qualité des follicules primordiaux »(3). Ce paramètre peut être estimé de manière indirecte par des marqueurs biologiques ou échographiques, mais dans ce cas, le terme de réserve ovarienne est un terme mal utilisé car ces marqueurs ne représentent qu'une petite composante de la réserve ovarienne totale.

#### 2-Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)

L'ESHRE définit l'insuffisance ovarienne prématurée par une aménorrhée pendant au moins 4 mois et une FSH supérieure à 25 UI/l à deux reprises à au moins 4 semaines d'intervalle avant 40 ans (3)

#### 3-Diminution de la réserve ovarienne

La diminution de la réserve ovarienne est caractérisée par une altération de ses différents marqueurs. Il existe trois marqueurs principaux : la FSH, l'AMH et le CFA échographique (compte des follicules antraux). L'AMH (hormone antimüllérienne) est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux, elle a un rôle inhibiteur sur le recrutement des follicules primordiaux et dans la croissance folliculaire basale. Dans le cas d'une diminution de la réserve ovarienne, la FSH est légèrement augmentée, l'AMH diminuée et/ou le compte des follicules antraux inférieur à 10 mais les cycles restent réguliers. La faille de cette définition réside dans l'absence de seuil diagnostique pour la FSH ou l'AMH.

### II.FOLLICULOGENESE ET OVOGENESE

La différenciation ovarienne débute au cours de la 8<sup>ème</sup> semaine de grossesse, où les cellules germinales se différencient en ovogonies. Au 4<sup>ème</sup> mois de la vie fœtale, les ovaires contiennent 6 à 7 millions d'ovocytes, entourés des cellules folliculaires ou de la granulosa formant ainsi les follicules primordiaux. A partir de la seconde moitié de la vie fœtale, l'atrésie par le phénomène d'apoptose conduit à la naissance à un nombre de 1 à 2 millions de follicules primordiaux, et à la ménarche il n'en reste plus que 300000 à 400000. Les ovocytes sont bloqués au stade diplotène de la prophase de la première division méiotique jusqu'à la puberté.

La taille du pool folliculaire est génétiquement programmée. Wallace et Kelsey suggèrent entre 35 000 et 2,5 millions de follicules par ovaire à la naissance (4). Les taux de recrutement semblent également varier. Le nombre de follicules entrant en maturation par mois varierait de 100 à 7500, avec des chiffres record atteints à l'âge de 14 ans. Par la suite, le nombre de follicules recrutés diminue constamment, indépendamment du nombre de follicules initiaux. Le vieillissement de l'ovaire varie donc selon les individus et la cohorte de follicules est de plus en plus hétérogène avec l'âge.

La folliculogénèse est constituée de 2 phases. La première permet le recrutement initial et la croissance basale des follicules primordiaux jusqu'au stade pré-antral, indépendante des gonadotrophines. Ce processus de croissance folliculaire est continu et lent, sa durée est de plus de 220 jours. Après la puberté, un petit nombre de follicules pré-antraux échappent à l'atrésie et commencent le recrutement cyclique (figure 1).

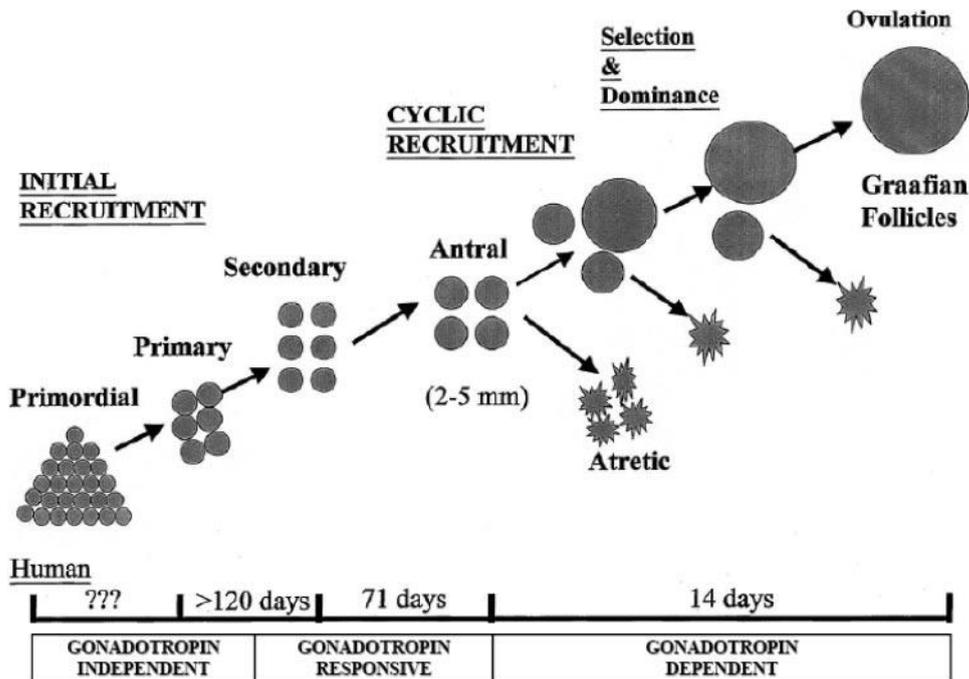


Figure 1: Schéma de la folliculogénèse montrant une étape initiale indépendante des gonadotrophines et une étape finale dépendante des gonadotrophines, du stade primordial au stade préovulatoire (d'après F.J. Broekmans, « Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences », Endocr Rev, 2009).

L'initiation de la croissance folliculaire est sous le contrôle de facteurs comme le kit ligand, exprimé par les cellules de la granulosa. Son récepteur c-kit est exprimé par les ovocytes et les cellules de la thèque. L'ovocyte joue un rôle majeur dans la folliculogénèse par l'intermédiaire de protéines, telles que GDF9 et BMP15. La communication entre l'ovocyte et les cellules de la granulosa est indispensable pour le développement du follicule pré-antral, via des jonctions gap.

La seconde phase ou recrutement cyclique permet le recrutement et la croissance du follicule dominant pendant la première partie du cycle ovarien (phase folliculaire), dépendante des gonadotrophines. En début de phase folliculaire, un à 15 follicules

antraux entrent dans le pool des follicules sélectionnables et un seul évolue vers le stade pré-ovulatoire, c'est le follicule dominant. Celui-ci contient un ovocyte qui reprendra sa méiose et sera bloqué en métaphase II, au moment de l'ovulation via le pic de LH. Sous l'action de la FSH, il existe une prolifération des cellules de la granulosa qui expriment le récepteur de la FSH. Les récepteurs de la LH sont exprimés sur les cellules de la thèque. Selon la théorie bicellulaire, les cellules de la thèque stimulées par la LH, sécrètent des androgènes qui sont transformés en estrogènes par les cellules de la granulosa sous l'action d'une enzyme, l'aromatase, dont l'activité est stimulée par la FSH.

Le potentiel de progression vers le stade pré-ovulatoire du follicule dépend donc de son stade de maturité et d'acquisition de récepteurs aux gonadotrophines, au moment de l'élévation physiologique du taux de FSH en fin de phase lutéale et pendant la période menstruelle. De même en clinique, le recrutement folliculaire par les gonadotrophines exogènes dépend du « niveau-seuil de sensibilité à la FSH » des follicules antraux, qui est propre à chaque femme et non déterminable dans les données actuelles de la médecine, mais qui serait peut-être envisageable à l'avenir avec les approches pharmacogénomiques (5).

Les traitements de la fertilité sont basés sur les deux dernières semaines de la maturation folliculaire, la phase FSH dépendante. Une voie de recherche serait de redéfinir un « cycle de traitement complet ». Comme la cohorte des follicules, entrant dans leur phase sensible aux gonadotrophines, est produite déjà depuis plusieurs mois, seuls des traitements destinés aux premières étapes de la folliculogénèse permettraient d'améliorer encore la stimulation ovarienne.

### III. PHYSIOPATHOLOGIE DU VIEILLISSEMENT OVARIEN PRECOCE

Ces dernières années, la procréation assistée a contribué à une meilleure compréhension du processus de vieillissement de la fonction de reproduction. Il est maintenant clair que le développement de l'insuffisance ovarienne est un continuum (6) comme présenté sur la **figure 2**, dont le premier signe serait une mauvaise réponse à une hyperstimulation ovarienne avec un bilan biologique normal (IO occulte). Le stade suivant serait l'IO biologique (IO débutante). Le stade final est l'IOP avérée, anciennement appelée ménopause précoce, où la déplétion en follicules ovariens est complète.

| ClinicalState | SerumFSHLevel | Fertility                | Menses  |
|---------------|---------------|--------------------------|---------|
| NormalOccu    | Normal        | Normal                   | Regular |
| ItBiochemic   | NormalE       | Reduced                  | Regular |
| al            | levated       | ReducedIrregularorabsent |         |

**Figure 2 : Stades cliniques figurant dans le spectre de l'IOP (d'après L.M.**

**Nelson, « Clinicalpractice,Primaryovarianinsufficiency », NEngl**

**JMed,2009).(7)**

Physiologiquement on observe dans le monde, un pic de fertilité à la deuxième décennie et le déclin commence à la troisième décennie. Cependant les facteurs influant sur la variation de l'âge à la ménopause ne sont pas bien compris. De nombreux facteurs environnementaux, comme le tabac, y compris probablement l'environnement intra utérin, ainsi que le mode de vie ont été proposés pour expliquer cette variation, mais ne suffisent pas (8).

Le rôle des facteurs génétiques a reçu une attention croissante ces dernières années (**figure 3**). L'association entre l'âge de la ménopause des mères et des filles, et aussi entre les jumeaux a permis de démontrer que les facteurs génétiques doivent

être impliqués dans les processus de vieillissement de la reproduction. Les estimations de cette héritabilité ont été montrées pour aller de 30 à 85% (8). Des gènes connus affectent principalement la fonction folliculaire en exerçant des effets hormonaux (FSH, FSHR, LH, LHR, CYP17, et CYP19), tandis que d'autres influent sur le taux de recrutement initial du pool de follicules primordiaux (BMP15, GDF9, FOXL2, et GPR3). Un autre groupe de gènes comprenant des protéines de liaisons à l'ADN et des facteurs de transcription comme NOBOX et LHX8, ainsi que des protéines liant l'ARN comme NANOS, ont été identifiés récemment (9).

NOBOX est préférentiellement exprimé dans les ovocytes et joue un rôle crucial dans la première étape de la folliculogénèse (facteur majeur de régulation de 2 gènes fondamentaux de la folliculogénèse : GDF9 et OCT4). Une récente étude française a retrouvé une forte prévalence de 6,2% de mutations du gène NOBOX, considéré comme le premier gène candidat autosomique impliqué dans l'IOP (10). La recherche chez les patientes présentant une IOP adonc fournira de nombreux gènes candidats (sur les chromosomes 20, 19, 5, 6, et 13) qui pourraient également être impliqués dans la variation de la durée de la vie reproductive. Par exemple, des microdélétions des facteurs GDF9, BMP15, et FOXL2 entraînent des anomalies de la maturation folliculaire (8).

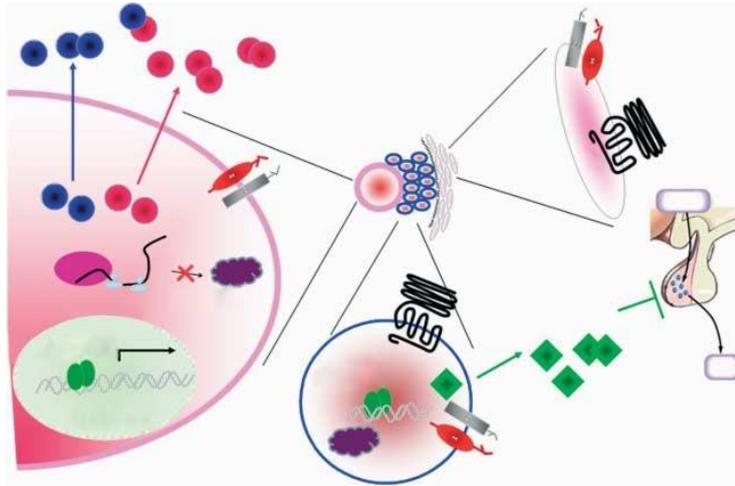


Figure 3 : Schéma illustrant les principaux gènes connus pour être impliqués dans la pathogénie de l'IOP et leur site d'expression dans l'ovaire (d'après L. Persani, L., R. Rossetti, « Genes involved in human premature ovarian failure », *J Mol Endocrinol*, 2010. (11))

Le point clé dans le vieillissement de l'ovaire est que le nombre et la qualité des ovocytes restants sont étroitement corrélés (figure 4).

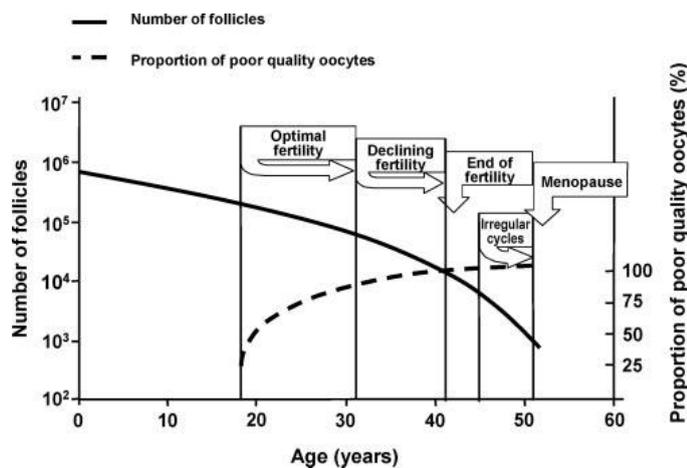


Figure 4 : Schéma du nombre de follicules primordiaux présents dans les ovaires et la qualité des ovocytes en fonction de l'âge de la femme (d'après F.J. Broekmans, « Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences », *Endocr Rev*, 2009).

A la réduction quantitative de la réserve folliculaire, s'ajoute les altérations de la qualité ovocytaire, dès l'âge de 31 ans lorsque la fécondité commence à diminuer progressivement(9). Cette perte de la qualité ovocytaire est considérée comme étant due principalement à une augmentation de la non-disjonction méiotique, résultant en une augmentation du taux d'aneuploïdie chez l'embryon précoce des femmes aux âges plus élevés. Ce qui implique des taux de fécondation moindres, une diminution de la qualité embryonnaire, ainsi que du taux d'implantation, et un taux accru de fausses couches spontanées (12). Des mécanismes sous-jacents peuvent impliquer des différences entre les cellules germinales au moment où ils sont formés pendant la vie fœtale, des dommages accumulés des ovocytes au cours de la vie d'une femme, des changements liés à l'âge dans la qualité des cellules de la granulosa qui entourent l'ovocyte(8).

Le déclin des follicules lié à l'âge dans l'ovaire humain est bi-exponentiel et fait plus que doubler lorsque le nombre tombe en dessous d'un seuil critique de 25 000 follicules, atteint vers l'âge de 37,5 ans (13). Plus récemment Wallace et al. ont démontré un déclin accéléré de la réserve ovarienne à partir de 35 ans (4).

Ainsi, il a été suggéré qu'un nombre critique de follicules plutôt qu'un âge critique détermine le moment de la ménopause (13). Le temps nécessaire pour atteindre la ménopause (1000 follicules restants à un âge moyen de 51 ans) à partir du point critique de 25 000 follicules (âge moyen 37,5 années) est stable autour de 13 ans.

Dès lors, en supposant un intervalle fixe de 13 ans entre le début du déclin accéléré de la fertilité (25.000 follicules restants) et la ménopause (1000 follicules restants), on peut supposer que, les femmes ménopausées avant l'âge de 45

ans, connaissent une baisse rapide de leur fécondité à partir de 32 ans, et peut être une perte totale de la fertilité à 36 ans (14). Dans les années suivant le diagnostic ces femmes de 32 ans voire moins, auront le même potentiel de reproduction qu'une femme de 37 ans. Néanmoins, ces femmes peuvent continuer à être asymptomatiques, avec des cycles menstruels réguliers mais plutôt courts, pendant plusieurs années encore. Cela conduit à l'hypothèse selon laquelle une proportion importante de femmes d'une trentaine d'années asymptomatiques, peut être à risque d'apparition précoce d'une hypofertilité. Elles devraient être alors considérées comme une nouvelle entité clinique, « le vieillissement ovarien précoce » (15)(16), touchant 10% de la population générale.

On a rapporté que le nombre de follicules primordiaux dans les ovaires des femmes ayant des cycles réguliers était 10 fois plus élevé que chez les femmes avec des menstruations irrégulières. On a montré également que l'intervalle de temps entre la perte de la régularité menstruelle et la ménopause était d'environ 6 ans, indépendamment de l'âge à la ménopause [15].

L'IOP peut être expliquée par 3 mécanismes (**figure 5**), conduisant tous à l'épuisement du stock folliculaire : une déplétion primitive du stock de follicules primaires (pool de follicules primordiaux trop faible), ou une atrophie folliculaire par apoptose accélérée, ou un blocage de la maturation folliculaire.

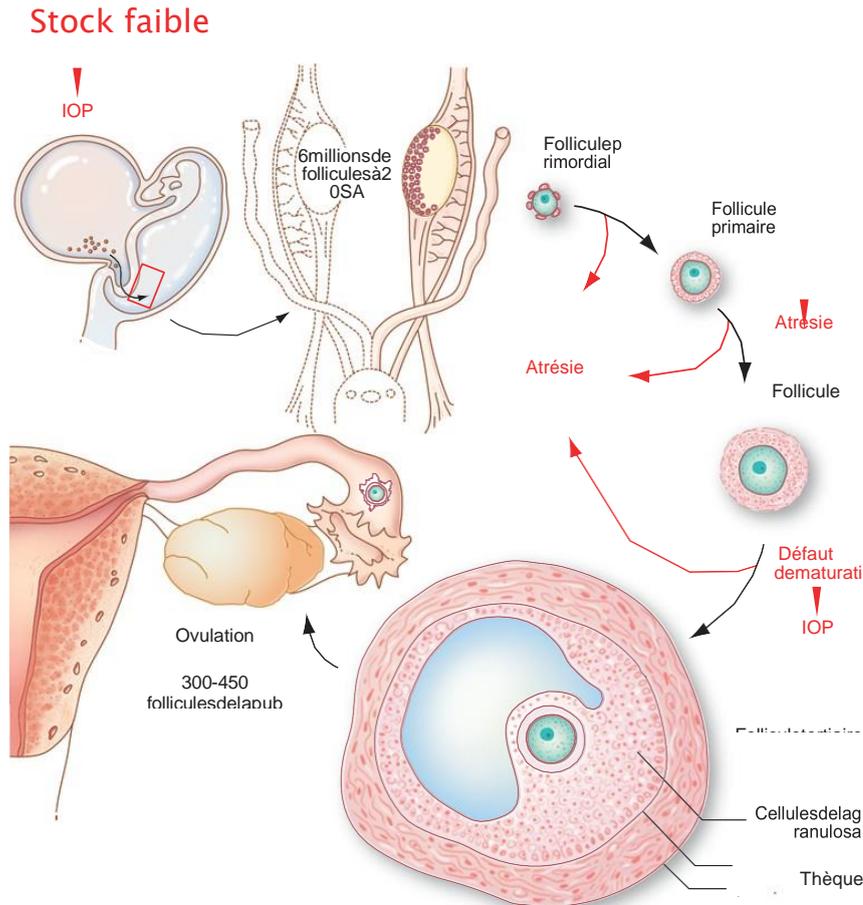


Figure 5: Mécanismes physiopathologiques de l'IOP (d'après R. Braham, «Insuffisance ovarienne prématurée», Elsevier Masson, 2009).

## IV. RESERVE OVARIENNE ET SES MARQUEURS

Compte tenu de la variabilité de la fonction reproductrice chez les femmes, il y a eu un besoin de développer des tests afin de fournir des informations cruciales au-delà de l'âge chronologique, qui est cependant le critère de la qualité ovocytaire et le facteur pronostic

le plus important (17). Bien qu'il soit généralement admis que la réserve ovarienne diminue avec l'âge, celle-ci est évaluée par des marqueurs indépendants de l'âge.

Par définition le pool folliculaire initial, c'est à dire la RO totale, est constitué des follicules non en croissance ou primordiaux et des follicules en croissance après recrutement. Ces derniers forment la RO fonctionnelle, et est évaluable par les

marqueurs de la RO avec la FSH, l'AMH (anti-müllérien hormone), le compté des follicules antraux (CFA). Par conséquent une FSH élevée et une AMH anormalement basse ne signifient pas l'absence de tous les follicules.

### 1-FSH et E2

Le dosage de la FSH basale au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour du cycle doit être interprété en fonction de l'estradiolémie du même jour. Le taux d'E2 de base peut être augmenté en début de cycle quand l'initiation de la folliculogénèse et donc l'élévation du pic intercyclique

de FSH ont été plus précoces, en fin de phase lutéale du cycle précédent. Cette hyper-estradiolémie peut normaliser artificiellement la FSH par effet feedback négatif. La diminution de la production d'hormones anti-gonadotropes comme l'estradiol par le corps jaune entraîne l'élévation de la FSH endogène, ayant pour conséquence une croissance folliculaire antrale prématurée, et la production d'estradiol quand le follicule atteint 8 à 10 mm.

Le taux de FSH augmente en début de cycle quand la réserve ovarienne diminue, en raison de la diminution du feedback négatif de l'estradiol et de l'inhibine B, qui sont moins produits par le pool diminué de follicules (**figure 6**). La FSH basale est généralement considérée comme un marqueur tardif du vieillissement de la fonction de reproduction (s'élevant environ 10 ans avant la ménopause). Une méta-analyse montre qu'à lui seul le taux basal de FSH n'est qu'un modeste indicateur de la réponse ovarienne et un indicateur médiocre du succès des FIV (**18**). Ces résultats ont été confirmés par d'autres travaux récents, qui conduisent à considérer que chez la femme jeune de moins de 38 ans, une diminution de la réserve ovarienne par une valeur élevée de FSH peut rester compatible avec des taux de grossesse (par ponction) très acceptables allant de 22 à 25% (**19**).

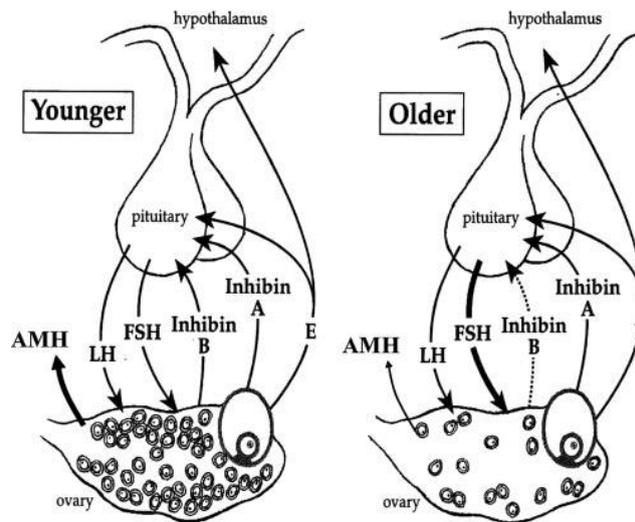


Figure 6 : Schéma illustrant les changements endocriniens associés à l'âge de la femme et à la morphologie ovarienne (d'après F.J. Broekmans, « Ovarianaging: mechanisms and clinical consequences », EndocrRev, 2009).

Il a été montré que la réponse ovarienne à la FIV dépend du récepteur à la FSH. Différents variants de génotypes du récepteur à la FSH ont été associés aux différents niveaux de FSH basale et des réponses différentes à la stimulation ovarienne avec gonadotrophines (14). Ainsi, un taux de FSH basale légèrement élevée à un âge relativement jeune ne signifie pas nécessairement un vieillissement ovarien précoce, ce qu'on devrait garder à l'esprit au moment de conseiller les patientes. En particulier dans les cas où il y a eu une perte soudaine de tissu ovarien à un âge jeune, pendant une chirurgie par exemple, une FSH relativement élevée reflète davantage la quantité d'ovocytes, plutôt que la qualité.

Cela étant une FSH élevée n'apparaît pas comme une contre-indication à la FIV chez les femmes jeunes (moins de 38 ans). Seules des valeurs très élevées de FSH (15 ou 25 UI/L) chez les femmes de plus de 35 ans devraient contre indiquer « a priori » l'initiation ou la poursuite de la prise en charge en FIV (20).

Il est également important de tenir compte de la technique de dosage, de sa variabilité inter-cycles et de sa confrontation au taux d'estradiol, ainsi que de la présence ou non d'un ou plusieurs follicules de plus de 10 mm à l'échographie de début de cycle reflétant une sélection folliculaire précoce.

La LH augmente aussi avec l'âge, mais plus tardivement (5 à 10 ans) que la FSH.

### 2-Compte des Follicules Antraux (CFA)

On estime que 20 à 150 follicules primordiaux (0,05 à 2 mm) entrent en croissance

à chaque cycle (8). Une petite proportion se développe en follicules préantraux puis antraux (2 à 9 mm), les autres s'atrophient. Ces follicules sont très sensibles et réceptifs à la FSH, et sont décrits comme les follicules « sélectionnables ». Ils sont facilement visualisables par une échographie pelvienne endovaginale, réalisée en

début de cycle (entre le 1<sup>er</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour du cycle au plus tard).

Avec le vieillissement des femmes, la diminution du nombre de follicules primordiaux est parallèle à la diminution de la taille de la cohorte des follicules antraux sensibles à la FSH(21). Ces dernières années plusieurs études ont publié la relation entre le CFA total et la réponse ovarienne en FIV (5). Il s'agit d'un marqueur quantitatif. Par ailleurs la qualité des follicules ne peut être évaluée par leur aspect échographique. Il est important également de visualiser la présence anormale d'une avancée de maturation folliculaire (follicule de plus de 10mm). Comme le CFA est bien corrélé à la réponse à la stimulation ovarienne maximale en termes de rendement ovocytaire, on peut en déduire que certains follicules peuvent être «sauvés» dès les premiers stades de l'atrésie par une stimulation gonadotrope (8). Le seul inconvénient est que le CFA est dépendant de l'opérateur et de la technique utilisée (2 ou 3 dimensions)(22).

### 3-Inhibine B

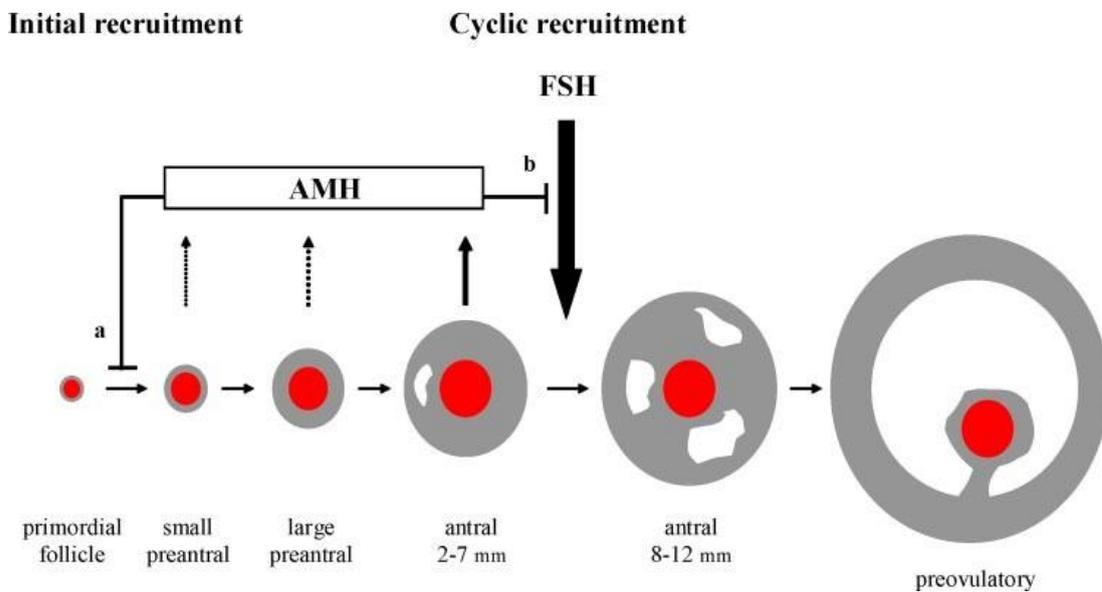
Les inhibines sont des produits de la granulosa, avec l'inhibine B sécrétée principalement pendant la phase folliculaire par la cohorte de follicules antraux. Bien que l'inhibine A a la capacité d'inhiber la sécrétion de FSH par l'hypophyse, cela n'a pas été démontré pour l'inhibine B. L'inhibine B est censé fournir une évaluation directe de la réserve ovarienne, car elle est principalement produite par la cohorte de follicules antraux sensibles à la FSH. Une diminution de la sécrétion d'inhibine B ( $< 45$  ng/ml), à la suite d'une réduction de la taille de la cohorte liée à l'âge, est associée à des niveaux élevés de FSH et d'une diminution de la qualité des ovocytes et de la fertilité potentielle (8).

Le taux d'estradiol, de progestérone et d'inhibine A reflètent la fonction du follicule dominant, tandis que l'inhibine B dans la phase folliculaire précoce reflète la cohorte de follicules recrutés.

Cependant en pratique courante, son dosage n'est pas effectué avant une prise en charge en AMP, et est remplacé par le dosage de l'AMH.

### 4-AMH

Chez la femme, l'AMH est synthétisée exclusivement dans l'ovaire dès la naissance, par les cellules de la granulosa des follicules pré antraux (primaires et secondaires) et des petits follicules antraux (de 2 à 9 mm) (figure 7).



**Figure 7 : Le rôle de l'AMH dans le développement des follicules ovariens (le centre rouge représente l'ovocyte, et la zone grise la couche de cellules de la granulosa). Les effets inhibiteurs de l'AMH sont montrés sur le recrutement des follicules primaires issus du stock des follicules primordiaux ayant échappés à l'atrésie (a) et la sensibilité des follicules antraux à la FSH et de leur capacité à se développer en un follicule pré-ovulatoire (b) (d'après F.J. Broekmans, «Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences», Endocr Rev, 2009).**

Le nombre de petits follicules antraux est directement lié à la taille du pool de follicules primordiaux, ce qui en fait un bon marqueur de cette réserve. Avec la diminution du nombre de follicules antraux avec l'âge, les niveaux d'AMH sérique diminuent également et seront indétectables à l'approche de la ménopause. Une étude récente a montré que le taux sérique d'AMH devient très faible ou indétectable 5 ans avant la dernière période menstruelle, après une baisse linéaire d'environ 10 ans (23). Au niveau de l'ovaire, l'AMH inhibe le recrutement initial des follicules primordiaux permettant ainsi le maintien du stock folliculaire et diminue la sensibilité des follicules

pré-antraux et des petits follicules antraux à la FSH. Il existe une forte corrélation entre l'AMH et le CFA (24). Cependant, en pratique il peut exister une discordance entre le taux d'AMH et le CFA, comme par exemple un taux d'AMH bas et un CFA normal (25).

Le taux sérique d'AMH représente un marqueur quantitatif de la réserve ovarienne, et peut donc prédire la réponse à la stimulation ovarienne chez les patientes en FIV. L'AMH apparaît comme le meilleur paramètre pour évaluer l'ampleur de l'épuisement des follicules ovariens et serait peut-être le meilleur marqueur pour le diagnostic d'insuffisance ovarienne (26). L'AMH, contrairement à d'autres marqueurs de la réserve ovarienne, peut être dosée indépendamment de la phase du cycle menstruel, et son taux est reproductible. Le problème reste que son dosage n'est pas remboursé par la sécurité sociale, et il existe toutefois une hétérogénéité technique selon la méthode de dosage utilisée.

L'AMH est le seul paramètre fortement associé avec le nombre d'ovocytes recueillis, marqueur de la réponse à la stimulation ovarienne (27). Grzegorzcyk-Martin et al. ont confirmé le fait qu'une AMH abaissée ( $\leq 2$  ng/ml) est corrélée à un pronostic diminué en FIV, quelle que soit la valeur de la FSH. Le pronostic de la FIV est certes meilleur lorsque la femme a moins de 35 ans mais reste inférieur à celui des patientes ayant une AMH normale (28). Ces résultats permettent d'informer les couples avant la première tentative et d'adapter le traitement de stimulation en FIV. Cependant l'AMH n'est pas corrélée avec la survenue d'une grossesse clinique (27)

On observe également une assez bonne corrélation entre la FSH et l'AMH en fonction de l'âge féminin (figure 8). Cependant l'AMH apparaît être plus spécifique que la FSH pour prédire le rendement ovocytaire et les chances de grossesse en FIV (26).

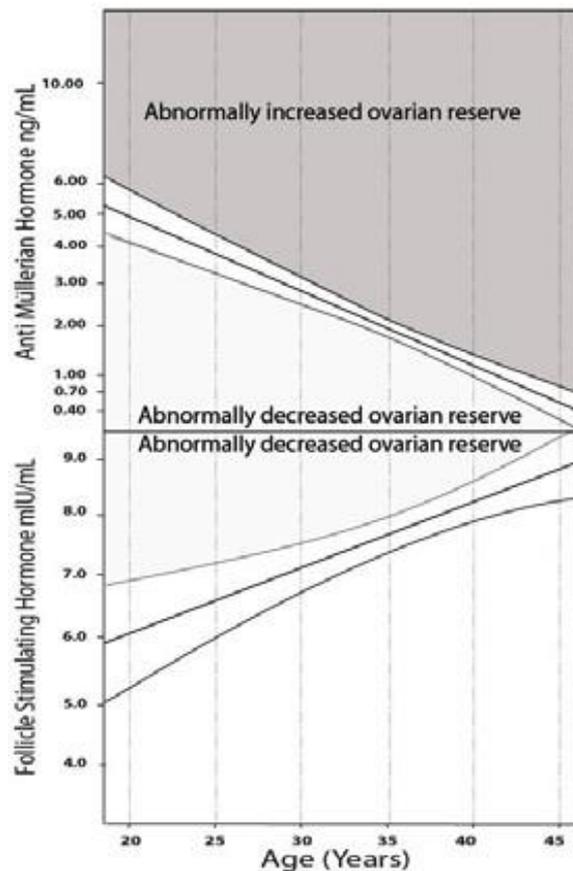


Figure 8 : Figure présentant l'évolution exponentielle de l'AMH (ng/ml) et de la FSH (mUI/ml) selon l'âge, dans une population de patientes donneuses d'ovocytes et de patientes infertiles (d'après N. Gleicher, « Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging », *Reprod Biol Endocrinol*, 2011).

## V. ETIOLOGIES DE L'INSUFFISANCE OVARIENNE PREMATUREE

L'IOP débutante et l'IOP vraie représentent un continuum dans l'expression phénotypique des différentes étiologies du vieillissement prématuré des ovaires. Il est donc important de rechercher une ou des étiologies sous-jacentes (1). Les principales sont représentées dans le **tableau I**. Cependant dans plus de 90 % des cas, l'étiologie de l'IOP n'est pas connue.

### 1 – Iatrogènes

La chimiothérapie est l'une des causes les plus fréquentes d'atrésie folliculaire accélérée. Les substances les plus toxiques pour les ovocytes sont les agents alkylants, comme le cyclophosphamide (Endoxan®). Cette molécule utilisée notamment dans le traitement du lymphome de Hodgkin entraîne une insuffisance ovarienne prématurée dans 5 à 25% des femmes de moins de 30 ans (30). Le risque de survenue d'une insuffisance ovarienne dépend du type de molécule utilisé, de la dose, et surtout de l'âge de la patiente au moment du traitement (exemple l'aménorrhée apparaît dès une dose totale cumulée de 5,2 g de cyclophosphamide chez une patiente de 40 ans, alors qu'une dose de 9,5 g est nécessaire pour avoir cet effet chez des patientes plus jeunes) (31).

La radiothérapie pelvienne peut provoquer également une insuffisance ovarienne, par la toxicité accrue sur les petits follicules primordiaux. Ce risque est lié à la dose délivrée, aux champs d'irradiation, et à l'âge de la patiente (phénomène quasiment constant après l'âge de 40 ans pour une dose fractionnée de 400 à 700 cGy sur les ovaires) (31).

L'iode radioactif pour traiter un cancer thyroïdien peut entraîner une insuffisance ovarienne transitoire (31).

La chirurgie pelvienne notamment ovarienne comme les kystectomies (pour des kystes endométriosiques ou dermoïdes le plus fréquemment) peut entraîner des lésions

plus

ou

moins sévères du cortex ovarien. La réserve ovarienne peut également être altérée par une ovariectomie, ou une embolisation des artères utérines (32), ou en cas d'infections pelviennes créant des adhérences, ou en cas de salpingectomie endommageant la vascularisation ovarienne.

### 2-Génétiques

La cause génétique la plus fréquente est le syndrome de l'X fragile ou X-FRA, dû à la répétition anormalement élevée de triplets CGG, situés sur le gène FMR1 en Xq27.3, qui est un gène candidat.

Les femmes ayant une prémutation sur le gène FMR1 avec une répétition du triplet nucléotidique (de 55 à 200 environ) est connu depuis des décennies. Il semblerait que des chiffres encore plus faibles de répétition de CGG peuvent également désigner des risques

vers la sénescence ovarienne prématurée, représentant des formes modérées d'IOP, est une découverte plus récente (12). Le nombre de triplets normal est de 26 à 34 (médiane 30), indépendamment de l'ethnie.

Lorsque la prémutation est recherchée de façon systématique chez les patientes atteintes d'IOP, elle est retrouvée dans environ 3 % des cas d'IO sporadique et dans environ 12 % des cas d'IO familiale (33).

Les jeunes femmes avec une réserve ovarienne normale ont un recrutement folliculaire plus actif, entraînant par conséquent une diminution de la réserve ovarienne plus rapide, par rapport aux femmes hétérozygotes et homozygotes qui dès le plus jeune âge ont un recrutement folliculaire plus lent. Les femmes mutées ont un déclin plus lent et constant du taux d'AMH (12). Paradoxalement les femmes non mutées ayant un recrutement folliculaire rapide ont un risque d'épuisement folliculaire précoce.

Le syndrome BPES de type I (blepharophimosis ptosis epicanthus inversus syndrome) est une maladie génétique rare autosomique dominante, mais facilement reconnaissable car elle associe un syndrome malformatif ophtalmique (rechercher un antécédent de chirurgie des paupières dans l'enfance) à l'insuffisance ovarienne.

D'autres causes génétiques plus rares sont connues. On distingue celles liées aux autosomes, notamment sur le chromosome 2, 3 et 11, comme les mutations du récepteur de la FSH, et celles liées au chromosome X, par anomalie de nombre comme la monosomie X complète ou partielle, ou par anomalie de structure (**tableau I**).

Le niveau de compréhension de la quantité folliculaire et de la baisse de la qualité des ovocytes avec l'âge peut être considérablement amélioré par des études d'identification de variations génétiques dans les gènes ou les loci qui ont trait aux fonctions clés de l'ovaire.

| Étiologies          |  | Fréquence             |
|---------------------|--|-----------------------|
| Auto-immune         | Syndrome APECED  | < 1/25 000            |
|                     | Polyendocrinopathie de type II<br>IOP avec maladie auto-immune | ?                     |
| Toxique-iatrogène   | Chimiothérapie   |                       |
|                     | Radiothérapie  |                       |
|                     | Ovariectomie bilatérale  |                       |
|                     | Tabac ?  |                       |
| Virale              | Oreillons ?  |                       |
| Génétiques          |  |                       |
| Chromosome X        | Syndrome de Turner   | 1/2 500               |
|                     | Triple X   | 1/900                 |
|                     | Délétions du chromosome X                                      |                       |
|                     | Translocation X, autosome                                      |                       |
|                     | FRAXA  | 1/590                 |
|                     | Gène <i>BMP15</i>  | < 10 cas              |
| Autosomes           | Mutation du récepteur de la FSH                                | < 10 cas              |
|                     | Mutation de <i>FSHβ</i>  | < 10 cas              |
|                     | Syndrome APECED  | < 1/25 000            |
|                     | Blépharophimosis (BPES) Gène <i>FOXL2</i>                      | ?                     |
|                     | Ataxie-télangiectasie  | 1/40 000              |
|                     | Galactosémie   | 1/20 000-<br>1/30 000 |
|                     | Syndrome de Perrault   | ?                     |
|                     | Gène de l'aromatase  | < 10 cas              |
|                     | Gène <i>17α</i> hydroxylase, <i>17-20</i> desmolase            | < 10 cas              |
|                     | Gène <i>STAR</i>   | < 10 cas              |
| Gène inhibine alpha | < 10 cas   |                       |
| Gène <i>GDF9</i>    | < 10 cas   |                       |

APECED : Autoimmune PolyEndocrinopathy Ectodermal Dystrophy ; GDF9 : Growth Differenciation Factor 9.

**Tableau I : Principales étiologies des IOP et fréquence de ces pathologies dans la population générale (d'après S. Christin-Maitre, «Premature ovarian failure», Ann Endocrinol, 2006).**

### 3-Auto-immunes

Le rôle de l'auto-immunité dans la pathogénie de l'insuffisance ovarienne a été depuis longtemps suspecté du fait de l'association fréquente entre IOP et d'autres maladies auto-immunes, en particulier l'hypothyroïdie. L'insuffisance ovarienne peut être associée également à une myasthénie, un lupus, une maladie d'Addison, un diabète de type I, un vitiligo, une polyarthrite rhumatoïde, une maladie de Crohn, ou encore entrer dans le cadre d'une polyendocrinopathie familiale type I (APECED) ou II (34).

Les antigènes ciblés de l'ovaire impliqués dans l'auto-immunité sont mal connus.

L'origine auto immune d'une insuffisance ovarienne est difficile à démontrer en dehors d'un contexte familial auto-immun ou de l'association à une autre pathologie auto-immune, notamment l'hypothyroïdie ou l'insuffisance surrénalienne. En pratique courante la recherche d'anticorps anti-ovaires n'est pas utile, tant d'un niveau diagnostique que pronostic (31).

### **4- Infectieuses et toxiques**

L'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, comme le tabac, favorise un arrêt du fonctionnement ovarien plus précocement que chez des patientes non fumeuses (35). Les effets des perturbateurs endocriniens, les métaux lourds, les solvants, les pesticides, les plastiques, les produits chimiques industriels et la fumée de cigarette sur la fonction de reproduction ont été décrits (36). Le mécanisme par lequel les agents chimiques affectent la fonction ovarienne peut impliquer la perturbation hormonale ou immunitaire, la formation d'adduits de l'ADN, la prolifération cellulaire altérée, ou la mort cellulaire inappropriée. Les données sur l'association des expositions aux produits chimiques et les résultats négatifs sur la reproduction chez l'Homme, sont cependant équivoques et d'autres études sont nécessaires pour préciser quelles substances toxiques affectent la reproduction humaine et comment.

Une IOP peut apparaître après un épisode viral, comme dans un cadre d'ovarites secondaires aux oreillons, ou au cytomégalovirus, chez des patientes immunodéprimées (34)(35). Il est probable que certains cas d'IOP idiopathiques puissent relever d'une ovarite virale.

### **5- Idiopathiques**

La cause de l'IO reste inconnue dans plus de 80% des cas (36)

# **DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE**

## **MATERIELS ET METHODES**

## **I.MATERIELS ET METHODES**

### **1-Type d'étude :**

Notre étude est une analyse retrospective ayant porté sur 10 cas de patientes présentant une IOP et prises en charge au sein du service de Gynécologie Obstétrique II du CHU Hassan II de Fès, durant une période totale de 07 ans allant du 1er Janvier 2014 au 1er Juin 2021.

### **2- Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus les patientes respectant la définition d'IOP établie par l'ESHRE à savoir l'association :

- D'un critère clinique: Aménorrhée primaire ou secondaire, de plus de quatre mois, ou une spanioménorrhée de plus de 4 mois survenant avant l'âge de 40 ans.
- Avec un critère biologique : Un taux de FSH élevé, supérieur à 25 UI/L, contrôlé à deux reprises, à plus de 4 semaines d'intervalle.

### **3-Recueil des informations :**

Nous avons fait appel dans notre étude aux dossiers des patientes, ce qui nous a permis d'établir la fiche d'exploitation suivante : (voir **Annexe 1**)

## II.RESULTAS

### 1-CARACTERES SOCIODEMOGRAPHIQUES :

#### 1-1- Age des patientes :

La moyenne d'âge de nos patientes était de 31 ans, avec des extrêmes d'âge de 18 et 39 ans.

| Tranche d'âge                       | ≤ à 20 ans | 20-29 ans | 30-39 ans |
|-------------------------------------|------------|-----------|-----------|
| Nombre de patientes                 | 1          | 2         | 7         |
| Nb de patientes /totale de la série | 1/10       | 2/10      | 7/10      |

Tableau II : Nombre de patientes par tranche d'âge

#### 1-2- Profession et niveau socio-économique :

03/10 de nos patientes étaient issues d'un bas niveau socio-économique.

| Niveau socioéconomique              | Bon  | Moyen | Bas  |
|-------------------------------------|------|-------|------|
| Nombre de cas                       | 1    | 6     | 3    |
| Nb de patientes /totale de la série | 1/10 | 6/10  | 3/10 |

Tableau III : Répartition des patientes selon le niveau socio-économique

La profession a été précisée pour toutes les patientes

| Profession                          | Avec profession | Sans profession | Total |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Nombre de cas                       | 4               | 6               | 10    |
| Nb de patientes /totale de la série | 4/10            | 6/10            | 10/10 |

**Tableau IV : Répartition des patientes selon la profession**

02 de nos patientes étaient infirmières en unité de soins intensifs – exposées aux agents désinfectants agressifs

01 de nos patientes était coiffeuse de profession– exposé au traitement chimique de traitement de cheveux

01 de nos patientes était maitresse

Et en effet 06/10 de nos patiente sont femmes au foyer

## 2-LES ANTECEDENTS

### 2-1Gynéco-obstétricaux :

#### 2-1-1Première ménarche:

L'âge moyen de la ménarche était en moyenne de 11 ans et demi à noter que 02 de nos patientes (soit 02/10 des cas) présentaient une aménorrhée primaire.

#### 2-1-2 Régularité du cycle menstruel :

| Cycle menstruel       | Nombre de cas | Nb de patientes /totale de la série |
|-----------------------|---------------|-------------------------------------|
| Aménorrhée primaire   | 2             | 2/10                                |
| Aménorrhée secondaire | 5             | 5/10                                |
| Cycle irrégulier      | 3             | 3/10                                |
| Total                 | 10            | 10/10                               |

**Tableau V : Répartition des patientes selon la régularité du cycle mensurel**

## 2-1-3 Gestité et parité :

Dans notre série, 9 patientes/10 sont nulligestes pour une seule patiente paucigeste- à noter que la grossesse de cette dernière était spontanée à l'âge de 20ans.

A noter que 07/10 de nos patientes nulligestes ont consulté pour infertilité primaire

| Gestité-Parité         | Nombre de cas | Pourcentage % |
|------------------------|---------------|---------------|
| Nulligestes-Nullipares | 9             | 90            |
| Paucigestes-Paucipares | 1             | 10            |
| Multigestes-Multipares | 0             | 0             |
| Total                  | 0             | 100           |

Tableau VI : Répartition des patientes selon la gestité et la parité

## 2-1-4 Moyen de contraception :

Aucune de nos patientes n'utilisaient un moyen contraceptif ceci est expliqué par le fait que 08/10 de nos patientes ont consulté pour bilan d'infertilité et que 02/10 ont consulté pour une aménorrhée primaire.

## 2-2 Médicaux :

\*01 patiente était suivie pour LMNH pour lequel elle avait bénéficié d'une chimiothérapie protocole R-CHOP suivie d'une radiothérapie après transposition ovarienne

\*01 patiente était suivie pour lupus systémique à tropisme cutanée, rénale et hématologique

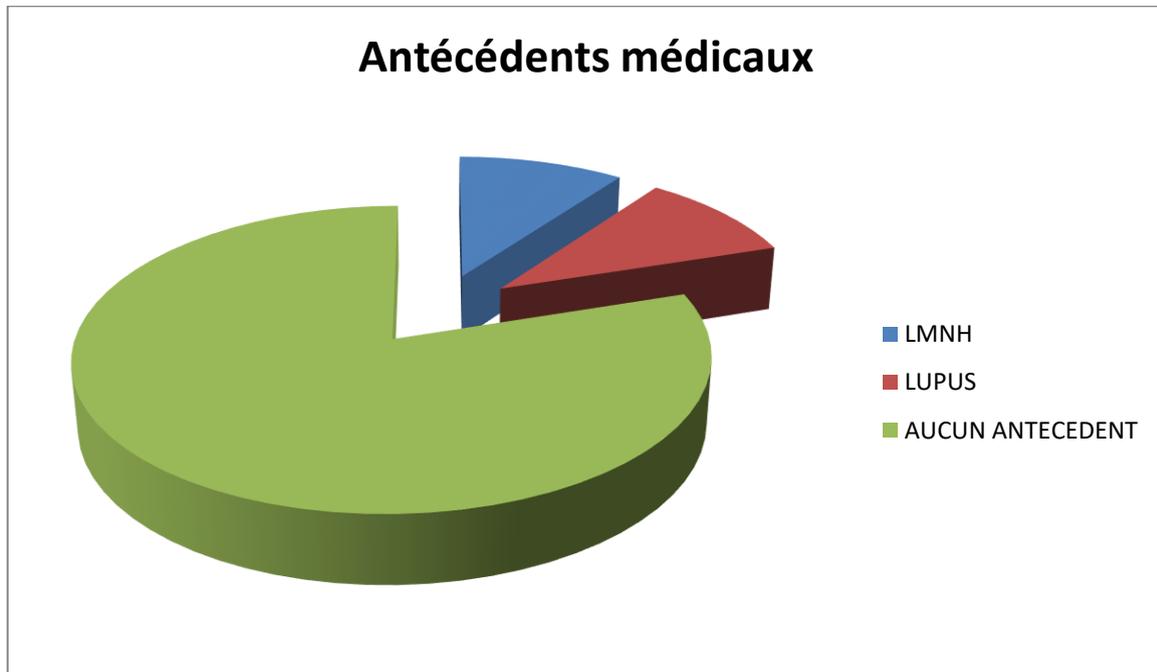


Figure 9 : Antécédents médicaux

**2-3 Chirurgicaux :**

\*01 patiente avait un antécédent de chirurgie ovarienne à type de kystectomie (à 02 reprises - non documentés)

\*01 patiente a bénéficié d'une transposition ovarienne pré-radiothérapie pour LMNH

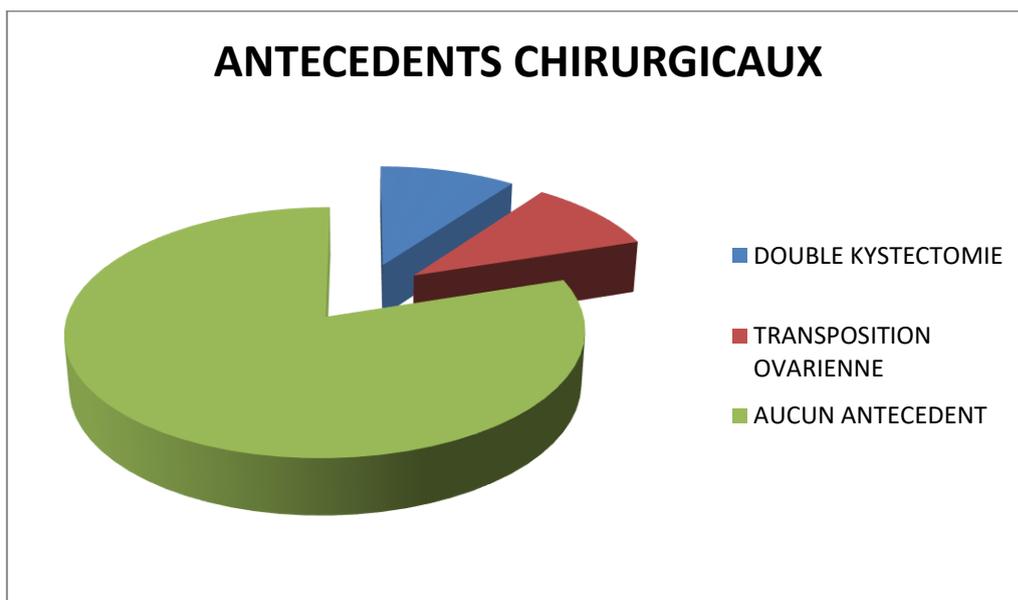


Figure 10 : Antécédents chirurgicaux

## 2-4 Habitudes toxiques :

La notion de tabagisme passif a été retrouvée seulement pour 02 patientes.

## 2-5 Antécédents familiaux:

Aucune de nos patientes n'avait un antécédent familial d'insuffisance ovarienne prématurée, d'âge précoce de la ménopause ou notion d'anomalies génétiques connues.

## 3. Circonstances de découverte -motif de consultation :

Dans notre série, la découverte de l'insuffisance ovarienne prématurée est faite soit :

••A l'occasion d'une consultation pour infertilité (8cas)

••A l'occasion d'une consultation pour aménorrhée primaire (2cas)-

respectivement à l'âge de 18ans et de 22ans

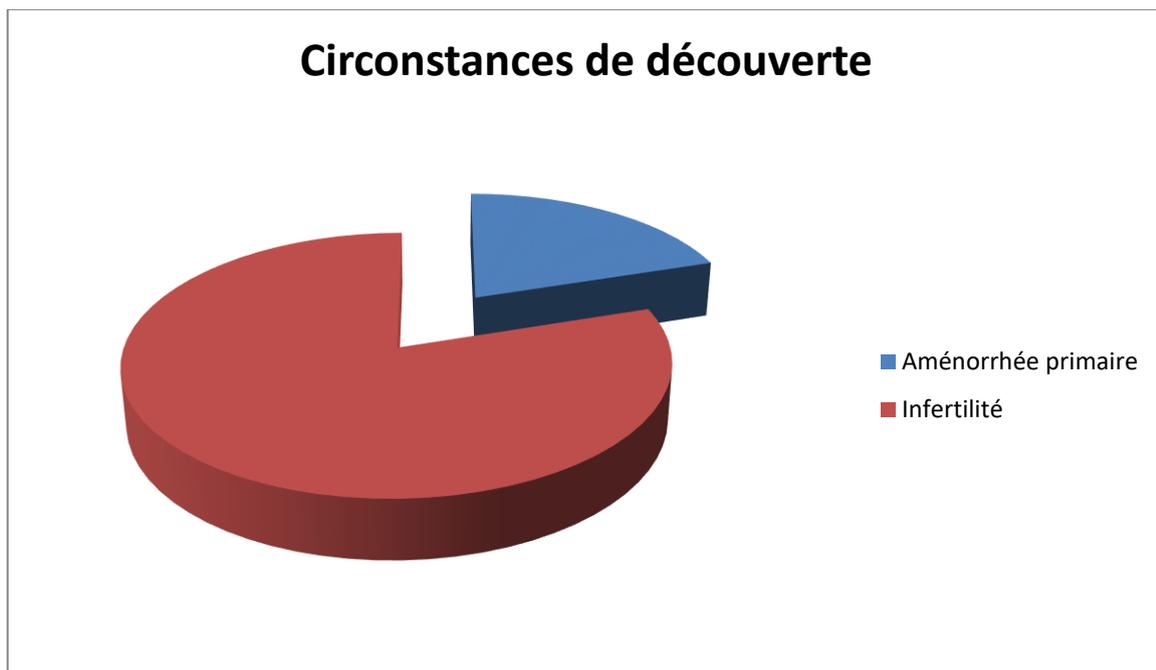


Figure 11 : Circonstances de découverte de l'IOP

#### 4-ELEMENTS DU DIAGNOSTIC

##### 4-1 Clinique

\*L'âge moyen de la première consultation était de 31 ans

\*L'indice de masse corporelle était en moyenne de 28kg/m<sup>2</sup> avec des extrêmes de 19 et 33Kg/m<sup>2</sup>

\*Aucune de nos patientes ne présentaient de dysmorphie

\*Les signes fonctionnels étaient variables :

→Signes du climatère à type de bouffées de chaleur et de transpiration excessive ont été retrouvés chez 3/10 de nos patientes

→Les troubles de l'humeur à type d'anxiété et d'irritabilité ont été retrouvés chez 3/10 de nos patientes

→La baisse de la libido a été retrouvée chez 3/10 de nos patientes

\*2/10 de nos patientes présentaient un retard pubertaire classé stade I de Tanner alors que 8/10de nos patientes avaient un développement pubertaire normal- Les 02 patientes en question sont celles qui ont consulté pour aménorrhée primaire.

\*L'examen gynécologique a révélé une baisse de la trophicité vulvaire et vaginale avec sécheresse vaginale chez 2/10 de nos patientes

\*Le reste de l'examen somatique a objectivé la découverte d'un goitre chez 1/10de nos patientes , des douleurs ostéo-articulaires diffuses non spécifiques chez 2/10 de nos patientes et l'absence d'anomalies à l'examen cardiovasculaire chez 10/10 de nos patientes.

|   | Cas (N=10)                                      |
|---|---|
| <b>Age à la première consultation, années</b> |   |
| Moyenne                                       | 31  |
| Extremes                                      | 18 – 38   |
| <b>IMC à la première consultation</b>         |   |
| Moyenne                                       | 28  |
| Extremes                                      | 19 – 33   |
| <b>Dysmorphie</b>                             |   |
| OUI   | 00/10   |
| NON   | 10/10   |
| <b>Signes fonctionnels</b>                    |   |
| Signes du climatère                           | 03/10   |
| Troubles de l'humeur                          | 03/10   |
| Baisse de la libido                           | 03/10   |
| <b>Developpement pubertaire</b>               |   |
| Stade I                                       | 02/10   |
| Stade II                                      | 00/10   |
| Stade III                                     | 00/10   |
| Stade IV                                      | 08/10   |
| <b>Signes cliniques</b>                       |   |
| Baisse de la trophicité vulvaire              | 02/10   |
| Baisse de la trophicité vaginale              | 02/10   |
| Sécheresse vaginale                           | 02/10   |
| <b>Examens des autres appareils–Anomalies</b> |   |
| Cardio–vasculaire                             | 00/10   |
| Ostéo–articulaire                             | 02/10 à type de<br>douleurs<br>osseuses diffues |
| Loge thyroïdienne                             | 01/10–<br>découverte d'un<br>goiter             |

**Tableau VII : Données de l'examen clinique**

## 4-2 Paraclinique

Concernant le bilan de la réserve ovarienne, les taux moyens étaient ; pour la FSH basale de 44 UI/L (extrême : 32-89), pour l'estradiol de 58,4 pg/ml (2,4-107), pour l'AMH de 1 ng/ml (0.07-1.8), et pour le CFA de 4 (1-7) malheureusement non documenté pour l'ensemble des patientes mais réalisé dans 06/10 des cas.

**Tableau VII I: Caractéristiques biologiques et**

### **echographiques**

---

|            | <b>Patientes (n=10)</b>  |
|------------|--|
| FSH (UI/L) | 44 (32-89)   |
| E2 (pg/ml) | 58,4 (2,4-107)   |
| AMH (ug/l) | 1 (0,07-1.8)   |
| CFA        | 4 (1-7)<br><br>(non<br>réalisé<br>chez<br>toutes nos<br>patientes) |

## **5-DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE**

\*En l'absence de signes cliniques d'appel aucune de nos patientes n'a bénéficié d'un caryotype car la seule analyse disponible au sein de notre service de génétique est celui de la monosomie X ( les autres mutations ne pouvant être mise en évidence par manque de moyens)

\*L'étiologie toxique ( post chimio-radiothérapie) était évidente chez notre patiente âgée de 22ans souffrant de LMNH pour lequel elle a bénéficié d'une

chimiothérapie protocole RCHOP suivie d'une radiothérapie après réalisation d'une transposition ovarienne au préalable.

\*L'étiologie auto-immune a été retenue chez 2/10 de nos patientes

→ Celle suivie pour lupus érythémateux systémique

→ Celle chez qui nous avons objectivé un goitre à l'examen de la thyroïde et chez qui le complément du bilan biologique et échographique étaient revenus en faveur d'une maladie de Basedow

\*L'IOP iatrogène secondaire à la chirurgie pelvienne fut suspecté chez notre patiente qui avait bénéficié d'une double kystectomie auparavant .

A noter qu'au final 06/10 de nos patientes ont une IOP d'origine méconnue – idiopathies ? ( à noter que des investigations plus poussées à type d'études génétiques plus détaillées n'ont pas pu être réalisées pour les raisons sus citées auparavant)

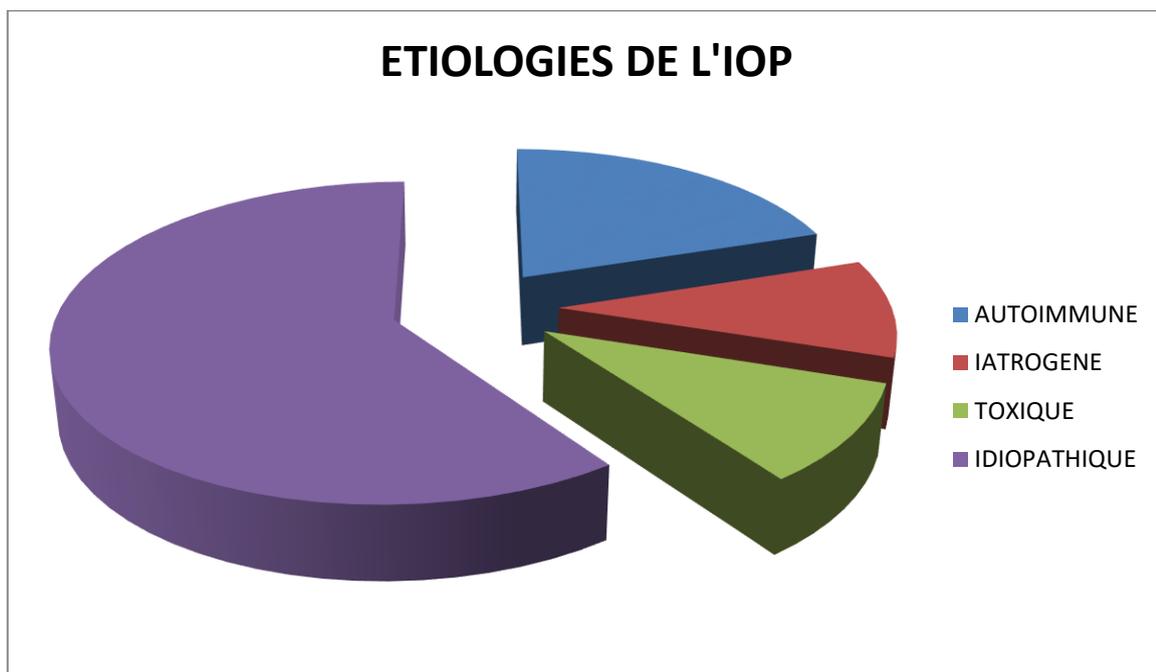


Figure 12 : Etiologies de l'IOP

## 6-LA CONDUITE THERAPEUTIQUE :

\*8/10 de nos patientes étaient désireuses de grossesse et devaient suivre un parcours d'AMP mais uniquement 3/10 ont suivi ce parcours pour éventuel fécondation in vitro –ce faible pourcentage est expliqué par le manque de moyens des patientes étant donné le niveau socio-économique et l'absence de couverture médicale pouvant prendre en charge les frais de la PMA , et l'absence de structure permettant la réalisation de FIV au sein de notre centre hospitalier.

\*Pour nos 3patientes/10 ayant consulté au secteur libéral afin d'entamer un parcours en AMP :

→ 02/10 ont du reporter ce projet à une date ultérieure par manque de moyens actuels

→01/10 est toujours en attente à l'hôpital des Orangers–Rabat pour PEC : il s'agit de notre patiente aux antécédents de radio-chimiothérapie pour LMNH avec transposition des ovaires précédant la radiothérapie – à noter qu'elle a bénéficié d'un repositionnement des ovaires afin de les rendre accessible pour ponction folliculaire au cours de son parcours en AMP.

\*3/10 de nos patientes qui étaient également désireuses de grossesses n'ont pas pu accéder non plus à la prise en charge en AMP par manque de moyens et n'ont pas désirés de prise de traitement hormonal substitutif.

\* 4/10 de nos patientes ont été mises sous traitement hormonal substitutif qui avait pour but de :

- ✓ protéger la masse osseuse
- ✓ diminuer le risque cardiovasculaire car il a été rapporté un risque accru de maladies cardiovasculaires chez les patientes avec une IOP
- ✓ améliorer la fonction sexuelle et la qualité de vie, en agissant sur le syndrome

climatérique, la sécheresse vaginale, et la dyspareunie.

Avec décision de poursuivre le traitement hormonal substitutif jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause.

\*Parmi les 04 patientes /10 :

→02/10 ce sont vus prescrire un traitement hormonal substitutif à base d'oestro-progestatifs en schéma continu

→02/10 , notamment celles qui présentaient un retard pubertaire avec un stade pubertaire à 1 ,devaient bénéficier de prise d'œstrogène afin d'induire la puberté à dose initiale de 5 µg/kg/jour avec une augmentation progressive par palier tous les 6 mois pour atteindre la dose adulte sur 2 ou 3 ans mais n'ont pas démarré le traitement à cause de leurs familles respectives qui n'ont malheureusement pas accepté le diagnostic - le contexte d'analphabétisme et de bas niveau socio-économique jouant un rôle important dans ce déni.

→Malheureusement aucun cas n'a bénéficié d'une prise en charge psychologique en l'absence d'un psychologue pouvant assurer l'accompagnement de la déclaration du diagnostic à la prise en charge.

### 7-LE SUIVI ET L'EVOLUTION POST-THERAPEUTIQUE :

Malheureusement 8/10 de nos patientes furent perdues de vue :

-3/10 ,se déclarant ayant les moyens, ont été orienté afin de suivre un parcours en AMP en lieu possible -dont 02 ayant mis leur projet de coté et la 3<sup>ème</sup> en attente de prise en charge dans une structure public .

-5/10de nos patientes désireuses de grossesse mais n'ayant pas les moyens ont été mises sous traitement hormonal substitutif mais ne se sont pas présentés aux consultations suivantes ( à noter que 03 d'entre elles ont refusé d'emblée cette notion de THM)

-2/10 de nos patientes récentes ont bénéficié d'un bilan cardio-vasculaire revenant sans anomalies et osseux fait d'une ostéodensitométrie revenant en faveur d'une ostéopénie pour l'une d'entre elles. Actuellement , toujours sous traitement hormonal substitutif , avec un recul de 5ans , avec une bonne tolérance et une amélioration de la qualité de vie.

## **TROISIEME PARTIE : DISCUSSION**

## 1. Définition, épidémiologie

### 1-1 Définition

L'IOP répond à la définition suivante(37)(38) :

- Association d'un critère clinique: Aménorrhée primaire ou secondaire, de plus de quatre mois, ou une spanioménorrhée de plus de 4 mois survenant avant l'âge de 40 ans.
- Avec un critère biologique : Un taux de FSH élevé, supérieur à 25 UI/L, contrôlé à deux reprises, à plus de 4 semaines d'intervalle. Le taux d'estradiol est bas.

La ménopause survient physiologiquement en moyenne vers l'âge de 51 ans, à la suite d'une perte irrémédiable de follicules et donc d'ovocytes (< 1000 restants).

L'âge de la ménopause naturelle est variable et dépend en partie des antécédents familiaux, de l'environnement et du mode de vie (39). La part de génétique de l'âge de survenue de la ménopause physiologique est évaluée à 60–80% d'après les études réalisées chez des jumelles(40).

L'âge de survenue de la ménopause est généralement considéré comme normal entre 45 et 55 ans. La définition d'une ménopause précoce est la survenue d'une ménopause entre l'âge de 40 et 45 ans. Elle est à différencier de l'IOP, qui par définition survient avant l'âge de 40 ans(40).

L'IOP a été désignée de plusieurs façons, selon les périodes et les auteurs (39)(40)(41). Plusieurs termes sont parfois utilisés à tort en cas d'IOP, et portent à confusion (37). Ce sont ceux de « ménopause précoce », d'« insuffisance ovarienne primaire » (42) et d'« insuffisance ovarienne primitive ». Il est préférable de ne pas les utiliser, essentiellement en raison de l'impact psychologique négatif potentiellement induit par l'utilisation de ces termes, en particulier lors de l'annonce du diagnostic. Ces termes doivent à ce jour être remplacés par celui d'insuffisance ovarienne

prématurée(IOP) (43).

Un autre terme potentiellement ambigu est le terme de « dysgénésie gonadique 46,XX ». Ce terme est utilisé dans certaines étiologies de développement sexuel différent (DSD). Il indique que ces femmes, avec un caryotype 46,XX, ont un développement anormal des ovaires ou un dysfonctionnement ovarien. Ce terme peut cependant évoquer la notion d'ambiguïté sexuelle qui n'existe pas en cas d'IOP mais qui existe chez certaines femmes ayant un DSD(37).Il ne doit donc plus être utilisé dans le cas d'IOP isolée.

Il est d'autre part important de distinguer l'IOP de la diminution de la réserve ovarienne (DOR.) En effet, avec le développement de l'assistance médicale à la procréation (AMP) et des protocoles de stimulation ovarienne par gonadotrophines exogènes, est apparu le terme de DOR. Les patientes peuvent être qualifiées de « mauvaises répondeuses ». La définition de la baisse de réserve est variable. La DOR se définit par des cycles réguliers chez une femme infertile, mais avec un taux d'hormone anti-müllérienne (AMH) bas, un compte folliculaire bas et dans certains cas, une mauvaise réponse à la stimulation ovarienne(37).

En cas d'IOP,le terme d'insuffisance sous-entend que le dysfonctionnement ovarien n'est pas obligatoirement définitif(37).Il peut en effet exister un degré de fluctuation du fonctionnement ovarien et la survenue de grossesses spontanées. Ainsi, le terme d'IOP, est celui qui a été retenu par le groupe d'experts de la Société Européenne de Reproduction Humaine et d'Embryologie(European Society of Human Reproduction and Embryology;l'ESHRE) (37).

### Physiopathologie :

Une IOP peut être due à trois mécanismes potentiels (44) :

- Une diminution du stock des follicules primordiaux lors de la vie fœtale,

- Une atrésie folliculaire accélérée,
- Un blocage de la maturation folliculaire.

Il s'agit d'un hypogonadotrophisme hypergonadotrophique. Dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ces patientes présentent une anovulation de type III(37)(39)

Cliniquement, l'IOP peut être responsable à court terme(45)

- D'un impubérisme avec une absence de développement mammaire, ou un arrêt de la progression pubertaire,
- D'une aménorrhée primaire, d'une aménorrhée primo-secondaire ou d'une aménorrhée secondaire,
- De bouffées de chaleur et de sueurs nocturnes (syndrome climatérique),
- De dyspareunie,
- De baisse de la libido,
- De troubles du sommeil et de troubles de l'humeur,
- D'une infertilité.

A plus long terme, elle peut entraîner(45) :

- Une déminéralisation osseuse,
- Un risque accru de maladies cardiovasculaires.

En outre, comme décrit dans l'étude de Bachelot et al., l'IOP n'est pas une condition statique(46).

Les causes de l'IOP sont multiples. Elles peuvent être génétiques, comme pour le syndrome de Turner (qui fait l'objet d'un autre PNDS) ou de la prémutation du gène *FMR1* qui a été montrée comme pouvant conduire à une IOP dans environ 20% des cas. De nombreux gènes candidats responsables d'une IOP ont été décrits très récemment et peuvent être explorés dans des laboratoires de génétique spécialisés dans un

contexte de prise en charge multidisciplinaire

L'IOP peut être en lien avec des pathologies auto-immunes ou des causes iatrogènes liées à une chirurgie (ovariectomie ou kystectomie bilatérale), à une chimiothérapie (en particulier suite à l'utilisation d'agents alkylants (AA)) ou à une radiothérapie pelvienne (45). À ce jour, environ 70% des IOP restent idiopathiques malgré un bilan exhaustif (45).

### 1-2Épidémiologie

L'IOP est une pathologie rare de la femme(45).Il existe peu d'études contemporaines sur l'incidence des IOP,mais on estime que les IOP spontanées affectent environ:

1 à 2%des femmes avant l'âge de 40ans,

- 1/1000 à30 ans (47),
- 1/10000avant l'âge de 20ans(40)

Bien que l'incidence des IOP spontanées semble être stable au cours des dernières décennies, l'incidence croissante des IOP iatrogènes est une préoccupation (37). À mesure que la survie à la suite du traitement des tumeurs malignes chez l'enfant s'est améliorée, davantage de jeunes femmes subissent les effets à long terme de la chimiothérapie ou de la radiothérapie (47). Selon une étude récente (2018) menée par Lagergren et al.,la prévalence totale des IOP en Suède serait de 1.9% des femmes.Parmi ces cas d'IOP,89.3%ont en lien avec une IOP spontanée et 10.7%avec une IOP iatrogène.A noter que dans notre série , une étiologie n'a pas été retrouvé chez 6/10 de nos patientes , mais à noter que des investigations plus poussées notamment génétiques n'ont pas été réalisés par manque de ressources.A noter également que dans notre étude uniquement 10cas ont été recensés sur 07ans entrainant une sous-estimation du nombre de cas vu que les patientes consultant au centre diagnostique n'ont

pas été répertorié par manque de dossier.

### 1-3 Facteurs de risques

Le facteur génétique semble être la première cause d'IOP (47). Les formes d'IOP familiales varient de 4% à 31% dans la littérature (40)(43). Il a été montré qu'environ 10% à 15% des femmes atteintes d'IOP ont un parent au premier degré qui est également affecté(40). Par ailleurs dans notre série aucun antécédent familial n'a été mis en évidence, ceci pouvant être expliqué par l'absence de consultation même en cas de symptomatologie ou le non partage de la pathologie avec la famille suite aux croyances populaires dans un pays comme le notre-pays en voie de développement.

L'origine ethnique joue un certain rôle. Aux Etats Unis, une étude menée par Luborsky et al., a montré que la prévalence d'IOP est plus élevée chez les femmes afro-américaines et hispaniques que chez les femmes de type caucasien, et plus faible chez les femmes d'ascendance chinoise et japonaise(37).

Selon Sadrzadeh et al., la prématurité serait également un facteur de risque d'IOP (48). Elle pourrait refléter une atrophie accrue des follicules après la naissance, en raison de la multiplication des infections et des carences nutritionnelles, plus fréquentes chez les bébés prématurés(48).

## 2. Histoire naturelle de la pathologie

Trois mécanismes peuvent expliquer la survenue d'une IOP(46) :

- Une anomalie de la formation du pool de follicules primordiaux pendant la vie fœtale
- Un blocage de la maturation folliculaire à n'importe quelle étape du développement folliculaire
- Un épuisement anormalement rapide du stock folliculaire.

Les séquelles à long terme de l'IOP sont évoquées depuis de nombreuses années.

Cependant, le niveau de ces effets est peu connu, tout comme le schéma thérapeutique idéal pour minimiser ces effets(51).

Les effets à long terme peuvent différer en fonction de l'étiologie sous-jacente. L'IOP chirurgicale entraîne une chute abrupte des taux d'œstrogènes et d'androgènes, contrairement à l'IOP idiopathique, où les taux d'œstrogènes peuvent fluctuer pendant de nombreuses années et où les ovaires peuvent continuer à produire des précurseurs d'androgènes. La connaissance des risques à long terme de l'IOP est essentielle pour pouvoir conseiller les femmes sur les examens de suivi à réaliser et les risques et avantages des différentes options de traitement(51).

### **2.1 Densité minérale osseuse**

L'IOP est associée à une baisse de la densité minérale osseuse (DMO) (38), qui augmente le risque de fractures (38)(47)(52). La faible DMO dans l'IOP peut être principalement attribuée à la perte osseuse accélérée. Lors de la ménopause physiologique, il a été montré qu'elle survient classiquement dans les 4 à 5 ans suivant l'hypoestrogénie. Cependant, en fonction de l'âge du diagnostic, de nombreuses patientes n'ont potentiellement pas encore atteint leur densité osseuse maximale (pic de masse osseuse) qui a lieu vers le milieu de la vingtaine. Chez les jeunes femmes, l'hypoestrogénie et l'hypoandrogénie ont un effet délétère sur la formation optimale de la masse osseuse et sur la DMO (52). Ainsi, les adolescentes ou jeunes femmes avec une IOP ont un risque plus élevé de développer une ostéoporose(51).

### **2.2 Maladie cardiovasculaire(MCV)**

Les MCV sont la cause principale de la réduction de l'espérance de vie chez les patientes atteintes d'IOP(52), en l'absence de traitement hormonal substitutif. À ce jour, il a été démontré que les femmes atteintes d'IOP présentent plusieurs facteurs de risque de développer une MCV: dysfonctionnement endothélial, dysfonctionnement

autonome, profil lipidique anormal, anomalies de la sensibilité à l'insuline et syndrome métabolique (52). Le cholestérol total (CT) et le cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C) seraient plus élevés chez les femmes atteintes d'IOP(53).

Une association entre un arrêt précoce du fonctionnement ovarien et une mortalité accrue par MCV est établie depuis de nombreuses années. Le risque de mortalité par cardiopathie ischémique est accru de 80% chez les femmes ménopausées de moins de 40ans par rapport à celles ménopausées entre l'âge de 49 à 55 ans (47)(51). Ce risque de cardiopathie ischémique serait plus prononcé chez celles qui n'ont jamais été substituées par œstrogènes(51).

Les données concernant le risque d'AVC sont contradictoires. En effet, une revue récente a suggéré une augmentation significative du risque d'AVC associé à l'IOP, avec un rôle protecteur des œstrogènes lorsqu'ils étaient utilisés jusqu'à l'âge moyen de la ménopause (47). En revanche, une autre méta-analyse ne montre aucune augmentation du risque d'AVC chez les femmes ayant une IOP(54).

Le risque de cardiopathie ischémique est plus élevé lorsque l'IOP est post chirurgicale, avec un bénéfice du THS par œstrogène chez ces patientes (51). Il a été démontré que le THS par œstrogènes rétablit la fonction endothéliale dans les IOP, mais la réduction de la mortalité cardiovasculaire, même si elle est probable, n'est pas démontrée à ce jour chez les patientes ayant eu une IOP(51).

### 2.3 Infertilité

L'infertilité est une problématique qui touche la majorité des patientes avec une IOP, et elle est le plus souvent définitive mais pas toujours ce dont il faut informer la patiente. Dans notre série, ce fut le motif de consultation le plus fréquent intéressant 08 patientes / 10. Bachelot et al, ont étudié une cohorte de 507 patientes avec une insuffisance ovarienne prématurée. Dans cette cohorte, l'incidence cumulative de la

reprise de l'activité ovarienne était de 23% et l'incidence cumulée des grossesses de 3% parmi les patientes avec reprise de l'activité ovarienne. Ainsi, la reprise spontanée de la fonction ovarienne est possible chez les femmes atteintes d'IOP (46) mais rare. Une évolution intermittente est possible et les chances de conception spontanée ont été estimées entre 4% et 10%. Il n'existe cependant pas de marqueur prédictif fiable pour évaluer la possibilité d'une réversibilité d'une IOP (52).

Par ailleurs, il a été suggéré que les adolescentes présentant une IOP précoce auraient un volume utérin diminué. Une étude italienne a montré que les adolescentes après 5 ans de traitement hormonal substitutif n'atteignent pas un développement utérin comparable à celui d'une patiente sans IOP (55). Chez nos 02 patientes admises initialement pour aménorrhée primaire avec un stade pubertaire estimé à 1 de Tanner, l'échographie avait objectivé un utérus hypoplasique avec un compte folliculaire bas. En revanche, la possibilité d'une maturation de l'utérus induite par un traitement de substitution à base d'œstrogènes à long terme est possible (56)(57), chose qui n'a pas pu être étudiée chez nos patientes vu leur refus de prise de traitement et déni du diagnostic.

### 2.4 Impact sur la fonction sexuelle

Il a été démontré que les femmes atteintes d'IOP ont une perte du bien-être sexuel, sont moins satisfaites de leur vie sexuelle et ont des rapports sexuels moins fréquents. Elles souffrent d'une baisse de libido et d'une augmentation des dyspareunies (51) chose qui a été objectivé chez 3/10 de nos patientes. L'âge au diagnostic joue un rôle important. La dysfonction sexuelle est d'autant plus importante que l'âge au diagnostic est jeune. Elle peut être également affectée par l'étiologie de l'IOP, la personnalité et la réponse des partenaires (47).

Nos patientes se plaignant de baisse de la libido étaient âgées respectivement de

32ans et de 35ans, à noter que ce signe fonctionnel avait débuté selon elles depuis 3 ans et 4ans avant la consultation.

Une méta-analyse de neuf études incluant 529 patientes présentant une IOP spontanée versus 319 femmes contrôles a montré des taux de testostérone total significativement plus faibles dans le groupe des IOP(47), ce qui pourrait jouer un rôle sur la sexualité. Nos 02 patientes n'avaient pas bénéficié d'un dosage de la testostérone.

### 2.5 Les aspects psycho-sociaux et la dépression

Les aspects psychosociaux des IOP méritent d'être pris en considération dès le diagnostic. Les troubles de l'humeur peuvent être liés à des préoccupations en rapport avec la santé, mais surtout en lien avec une possible infertilité. Le diagnostic d'IOP est le plus souvent brutal. Les femmes atteintes d'IOP peuvent présenter des troubles psychologiques importants. Le diagnostic d'IOP peut être une expérience de vie très difficile et les patientes expriment souvent de la colère, de la dépression, de l'anxiété et de la tristesse, en rapport avec ce traumatisme émotionnel(52).

L'IOP est également associée à une prévalence élevée de syndrome dépressif. Une étude américaine a évalué une cohorte de 171 patientes ayant une IOP d'origine idiopathique et 100 femmes ayant une IOP dans le cadre d'un syndrome de Turner. La probabilité de survenue d'un syndrome dépressif était élevée dans les deux groupes. De manière paradoxale, cette probabilité était statistiquement plus élevée dans le groupe des IOP idiopathiques que dans celui des patientes avec un syndrome de Turner( $p < 0,001$ )(37).

03/10 de nos patientes présentaient des troubles de l'humeur a type d'anxiété relative à l'infertilité et à la pression sociétale engendrée par cette dernière.

### 2..6 Pathologies auto-immunes associées

Les patientes atteintes d'IOP présentent un risque accru de pathologies auto-immunes (51)(52). Plus de 20% des patientes atteintes d'IOP idiopathique peuvent présenter une affection auto-immune, le plus souvent une dysthyroïdie mais aussi un diabète de type 1, une insuffisance surrénalienne ou la maladie d'Addison, une polyarthrite rhumatoïde, un lupus érythémateux systémique et plus rarement une myasthénie. Il est important de mesurer le taux de certains auto-anticorps en particulier les anticorps anti-surréaliens, les anti 21-hydroxylase, car, s'ils sont présents, il existe un risque de 50% de développer une insuffisance surrénalienne potentiellement fatale si elle n'est pas diagnostiquée à temps(51).

Dans notre étude , une seule de nos patientes souffrait de maladie systémique à type de lupus systémique ( atteinte cutanée,rénale et hématologique) diagnostiqué 05ans avant l'IOP alors qu'une deuxième patiente souffrait de la maladie de basedow découverte dans le cadre du bilan étiologique d'IOP.

### 2.7 Le risque de cancer

Le risque de cancer chez les patientes atteintes d'IOP est augmenté, essentiellement car l'IOP peut survenir à la suite d'un traitement de chimiothérapie. Dans ces cas, le diagnostic de cancer est porté avant celui de l'IOP, avant la prise d'un traitement de chimiothérapie et/ou de radiothérapie. Il peut exister une récurrence du cancer. Certaines étiologies d'IOP peuvent être en lien avec des anomalies de la réparation de l'ADN.Dans ces cas,le risque de cancer serait plus élevé(43)(52).

Certaines études épidémiologiques suggèrent que l'arrêt précoce de la fonction ovarienne pourrait être un facteur de risque indépendant de mortalité par cancer. Il est à noter que le THS par œstrogènes dans les IOP spontanées n'augmente pas le risque de cancer du sein (52). Par conséquent, chez ces femmes, le THS est recommandé

jusqu'à l'âge moyen de la ménopause physiologique et il n'est pas nécessaire de débiter le dépistage mammographique plus tôt que dans la population générale(52).

### 2.8 Effets sur la cognition

Les données suggèrent un risque accru de troubles neurologiques lorsque l'IOP est secondaire à une intervention chirurgicale (51)(52). Ce risque accru semble être le plus apparent dans les domaines des tests globaux de la mémoire cognitive et verbale (52). Lorsque l'IOP est d'origine génétique, les déficiences cognitives observées sont plus susceptibles d'avoir une origine génétique que d'être liées aux effets de la carence en stéroïdes sexuels sur le cerveau (52). Les résultats sur la perte de la fonction cognitive en cas d'IOP secondaire à la chimiothérapie sont mitigés(52).

Les éventuels effets néfastes de l'IOP sur la cognition doivent être discutés lors de la planification d'une hystérectomie et/ou d'une ovariectomie chez une femme de moins de 40ans, en particulier à des fins prophylactiques(38).

### 2.9 Espérance de vie

Une IOP non substituée est associée à une espérance de vie réduite, due en grande partie aux MCV. Une vaste étude de cohorte prospective portant sur 20 555 femmes a montré une augmentation significative de la mortalité toutes causes confondues chez les femmes ménopausées avant 40 ans après ajustement des facteurs de confusion, et une espérance de vie réduite de deux ans par rapport aux femmes ménopausées entre l'âge de 50 et 54 ans (51)(52). La mortalité est significativement plus élevée chez les femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale prophylactique avant l'âge de 45ans (51).

## 3. Les critères du diagnostic

Compte tenu des risques accrus de mortalité et de morbidité chez les femmes atteintes d'IOP par rapport aux femmes présentant un âge de ménopause physiologique, il est important que le diagnostic soit posé rapidement (49). L'espérance de vie peut être réduite, en grande partie en raison des maladies cardiovasculaires. Le risque d'ostéoporose chez les femmes augmente également si elles ne reçoivent pas de traitement hormonal substitutif (THS). Un diagnostic précoce et la mise en place rapide d'un traitement substitutif réduiront l'impact des complications futures de l'IOP(49).

L'IOP doit être évoquée chez les femmes ayant moins de 40 ans et présentant une aménorrhée/spanioménorrhée ou des symptômes de déficit en œstrogènes(50).

Les études actuelles n'ont pas permis de déterminer de signes/symptômes spécifiques permettant de prédire la survenue d'une IOP (44). Les signes évocateurs d'une baisse importante de la réserve folliculaire sont(44) :

- Un raccourcissement ou une augmentation de l'intervalle entre les cycles menstruels,
- Des irrégularités menstruelles, notamment une spanioménorrhée,
- Des saignements utérins anormaux ou une aménorrhée,
- Des symptômes de carence en œstrogènes tels que,
  - Des troubles vasomoteurs,
  - Des troubles de l'humeur,
  - Une vaginite atrophique(bien que ces symptômes soient généralement tardifs).

Cependant il n'existe pas à ce jour d'étude longitudinale prouvant que la baisse de la réserve ovarienne est associée à une IOP dans le futur. L'aménorrhée de l'IOP peut être révélée à la suite de l'arrêt d'une contraception oestroprogestative.

Il est conseillé d'effectuer un interrogatoire des antécédents et un examen physique afin d'évaluer le retentissement et d'avancer sur une étiologie connue de l'IOP(44) .

### **Antécédents:**

L'interrogatoire doit porter sur(44) :

Les antécédents familiaux d'IOP

Un antécédent de chirurgie ovarienne/pelvienne antérieure

Un antécédent de chimiothérapie et/ou une radiothérapie pelvienne.

Dans notre étude , aucune de nos patientes ne rapportent la notion d'antécédents familiaux d'IOP , par ailleurs l'une de nos patientes a subit une double kystectomie ( non documenté)- alors qu'une autre patiente a bénéficié d'une radio-chimiothérapie pour un lymphome malin non hodgkinien (LMNH)

Le clinicien doit rechercher(44) :

- Des troubles auto-immuns (par exemple dysthyroïdie, diabète, maladie d'Addison, vitiligo, lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, maladie cœliaque, candidose buccale, onguéale et génitale et hypoparathyroïdie)
- Antécédent connu de syndrome de l'X fragile ou de déficience intellectuelle chez les garçons de la famille.
- Pathologie associée chez la patiente ou dans la famille, quelle qu'elle soit, qui peut donner une orientation étiologique. Par exemple dans de rares cas, il peut exister des antécédents personnels ou familiaux de malformation palpébrale congénitale et d'opération des paupières, ce qui orientera vers un syndrome de blépharophimosis-ptosis-épicanthus inversus qui peut être associé à une IOP(44).

A noter que dans notre étude , une seule de nos patientes souffrait de malade

systemique à type de lupus systemique ( atteinte cutanée,rénale et hématologique) et une deuxième patiente souffrait de la maladie de basedow découverte dans le cadre du bilan étiologique d'IOP.

### **Interrogatoire et Examen physique :**

L'interrogatoire à la recherche de signes fonctionnels ainsi que 'examen physique vont rechercher la présence de(44) :

- Bouffées vasomotrices,
- Sueurs nocturnes,
- Douleurs articulaires,
- Troubles de la fonction sexuelle,
- Une atrophie vaginale secondaire à une hypoestrogénie(un examen gynécologique n'est cependant pas obligatoire,en particulier chez les adolescentes).

Les signes du climatère à type de bouffées de chaleur,ainsi qu'une atrophie vaginale fut retrouvés chez 03/10 de nos patientes

### **Dosages hormonaux:**

La survenue d'irrégularités menstruelles (en particulier une spanioménorrhée ou une aménorrhée) chez une femme de moins de 40 ans doit inciter les professionnels de santé à envisager un dépistage de l'IOP en mesurant les taux sériques de FSH (49)

Pour les adolescentes/femmes présentant une aménorrhée, les dosages hormonaux doivent inclure les taux plasmatiques d'hCG, de FSH,d'estradiol,et de prolactine.Si l'estradiol sérique est bas et la FSH élevée,ces analyses doivent être répétées 1 mois plus tard(44).

À l'heure actuelle, les dosages sont assez homogènes entre les différentes techniques employées, et les valeurs de référence utilisées sont devenues

internationales(37).

Le seuil de FSH pour la définition de l'IOP a baissé ces dernières années, car le taux de FSH dans les IOP d'étiologie auto-immune est souvent plus bas que dans celle d'étiologie idiopathique : il est en moyenne de 37 UI/L (26–64), mais se situe assez souvent entre 25 et 35UI/L (37). Une élévation de la FSH au-dessus de 25 UI/L chez une femme jeune, en dehors d'un dosage réalisé au moment du pic pré-ovulatoire, signe une IOP. Un contrôle peut être utile dans les formes frontalières(37). Il est à noter que le taux de FSH, s'il est réalisé sous un traitement oestroprogestatif ou chez une femme prenant un macroprogestatif avec une action antigonadotrope, va être sous-évalué, minimisé parfois fortement, ce qui nécessite l'arrêt du traitement antigonadotrope pour renouveler le dosage, au moins 3 mois plus tard(37).

Un taux d'œstradiol bas est caractéristique de l'IOP et permet d'exclure que le prélèvement ait été réalisé au moment du pic pré ovulatoire ou en présence d'un kyste sécrétant de l'œstradiol. En effet, lors du pic pré ovulatoire de LH et de FSH, l'œstradiol est classiquement égal à 150–200pg/mL par follicule mature. Des taux identiques ou plus élevés peuvent être constatés en cas de kyste sécrétant(37).

L'AMH joue un rôle important dans le maintien du pool des follicules ovariens. En effet, elle freine la déperdition en follicules, en partie en inhibant l'action de la FSH (37). L'AMH est également un reflet du capital folliculaire car elle est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules. Cette réserve ovarienne peut être variable chez des patientes avec IOP. Dans la majorité des cas d'IOP, le taux d'AMH est effondré. Cependant, même si la cause de l'IOP est dans la majorité des cas un épuisement folliculaire accéléré, le taux d'AMH n'est pas toujours discriminant. Il ne fait donc pas partie à l'heure actuelle de la définition de l'IOP. Dans d'autres cas le taux sérique d'AMH peut être normal. Par exemple, dans les IOP d'origine auto-immunes, l'atteinte

ovarienne se situe en premier au niveau des cellules de la thèque, et non des cellules de la granulosa. L'AMH étant synthétisée par les cellules de la granulosa, son taux sérique peut être normal même en cas d'IOP avérée(37).L'AMH ne fait donc pas partie à l'heure actuelle de la définition de l'IOP.

Dans notre série , toutes nos patientes répondaient à la définition et clinique et biologique de l'IOP – à noter que les taux de FSH ont été contrôlés à 02reprises et étaient toujours au-delà de 25 ( avec un taux maximal de 99UI/L) –l'AMH n'a pas été réalisée chez toutes nos patientes, mais pour celles dont le résultat est disponible – les taux d'AMH étaient effondrés.

### Échographie:

L'échographie pelvienne ne fait pas partie, à ce jour, des critères de diagnostic de l'IOP (37). Si elles montrent fréquemment de petits ovaires avec une absence de follicule, il est possible d'observer, chez environ 50 % des patientes, des follicules ovariens de plus de 2 mm de diamètre, voire des follicules pré ovulatoires et/ou des corps jaunes(37)(44).Ainsi,une échographie mettant en évidence la présence de follicules peut être faussement rassurante vis-à-vis du fonctionnement ovarien de la patiente et du pronostic de fertilité(37).La persistance de nombreux petits follicules chez une patiente ayant une IOP sur le plan clinique et hormonal est en faveur d'une étiologie auto-immune(37)(44).

Le diagnostic de l'IOP repose sur la présence de troubles menstruels et d'une confirmation biochimique.

Bien que la précision diagnostique de l'IOP soit insuffisante,l'ESHRE recommande les critères de diagnostic suivants:**Aménorrhée ou spaniomenorrhée pendant au moins 4mois,**

Un taux élevé de FSH supérieur à 25 UI/L à deux reprises à 4 semaines d'intervalle (38).

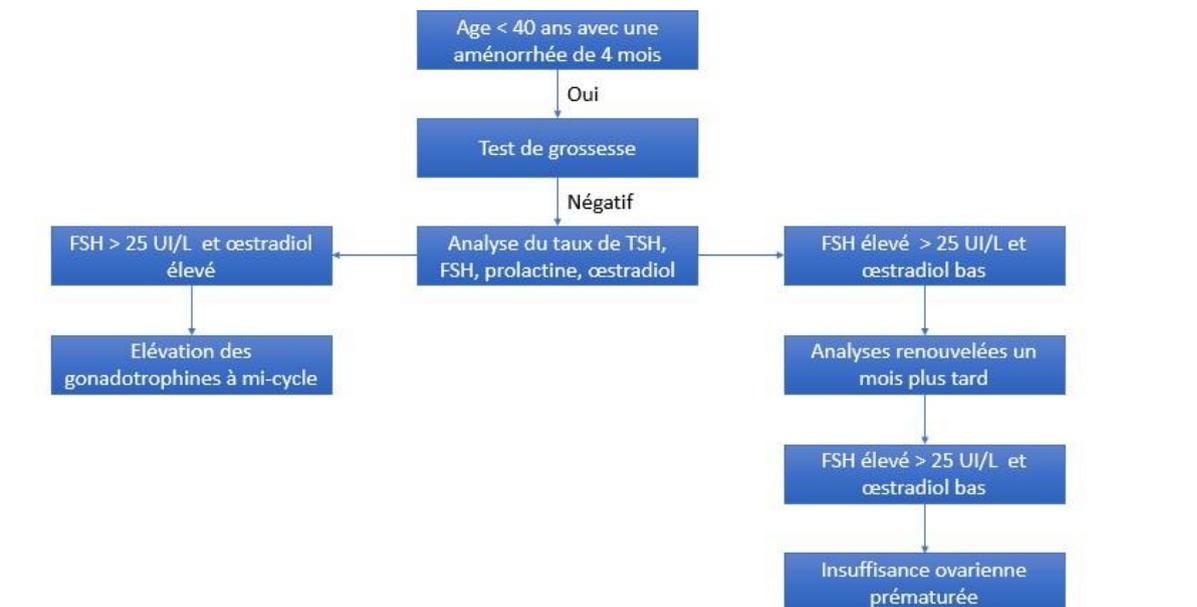


Figure9:Algorithme de diagnostic présenté par Cox et al.(44)

## 4. Les différentes étiologies

L'IOP est un syndrome hétérogène et multifactoriel dont l'étiologie reste inconnue dans la majorité des cas. Les étiologies pouvant conduire à une IOP sont multiples et peuvent être classées entre (44)(57) :

Étiologies primaires:

- Chromosomique
- Génétique
- Auto-immune

Étiologies secondaires ou iatrogènes:

- Chirurgicale
- Chimio-ou radiotoxique.

- Infectieuse

Cependant, pour la majorité des IOP, l'étiologie demeure inconnue, on parle alors d'IOP idiopathique (58).

Une étude de cohorte française menée par Bachelot et al. a montré que parmi 357 patientes souffrant d'une IOP primaire avec un caryotype normal, une étiologie a été identifiée chez seulement 7,8 % des cas (59). Jiao et al., ont rapporté, dans une cohorte chinoise de 955 femmes atteintes d'IOP, une répartition des étiologies, soit génétiques (13 %), auto-immunes (12 %) ou iatrogènes (7%). Environ 68% des cas restaient idiopathiques (60). De nouveaux gènes ont été identifiés mais l'incidence de la part génétique reste variable en fonction des populations étudiées et une contribution multi-génique et multifactorielle est à envisager. Selon une étude suédoise menée par Lagergren et al. sur une vaste cohorte de femmes, les auteurs ont montré que parmi les 19 253 femmes atteintes d'IOP, 17 185 (89,3%) avaient une IOP spontanée et 2068 (10,7%) avaient une IOP iatrogène. Sur la cohorte de femmes atteintes d'IOP, 460 (2,4%) avaient subi une ovariectomie bilatérale (50).

### 4.1 La chirurgie ovarienne

L'ovariectomie bilatérale survient le plus souvent au moment de l'hystérectomie pour les indications bénignes et malignes. Comme la plupart des hystérectomies surviennent entre 35 et 45 ans, la chirurgie est une étiologie relativement fréquente d'IOP (61).

En cas d'endométriose, il est maintenant connu qu'il existe une baisse de la réserve ovarienne. Elle est d'origine multifactorielle, mais elle est cependant le plus souvent la conséquence d'une chirurgie ovarienne pour endométriome, notamment si la chirurgie est itérative et bilatérale (40). Un diagnostic d'endométriose conduit souvent à une chirurgie immédiate (62). La réalisation d'une kystectomie bilatérale pour

endométriomes est délétère pour la réserve ovarienne, avec une baisse de l'AMH observée en post opératoire. En raison de cette altération de la réserve ovarienne, de plus en plus d'équipes intègrent la Préservation de la Fertilité (PF) à la prise en charge des patientes endométriosiques. Chez ces femmes, une attention particulière doit être accordée à l'opportunité de fournir des technologies de reproduction assistée avant d'effectuer une chirurgie de l'endométriose. Il n'y a cependant pas de consensus à l'heure actuelle. Le traitement médical devrait être la première option thérapeutique pour les patientes souffrant de douleurs pelviennes qui n'ont pas de désir immédiat de grossesse ; les technologies de procréation assistée peuvent être réalisées sans chirurgie préalable pour des patientes sélectionnées souffrant d'infertilité. La prise en charge de l'endométriose doit être individualisée en fonction des intentions et des priorités de la patiente (62).

En dehors de la prise en charge de l'endométriose, d'autres chirurgies ovariennes réalisées pour des lésions bénignes peuvent induire une baisse de la réserve ovarienne mais a priori peu d'IOP. En effet, la chirurgie répétée de kystes ovariens, en particulier de kystes dermoïdes ou de tératomes induit une baisse du taux d'AMH (63). Dans la majorité des cas, c'est une chirurgie étendue qui induit une IOP. L'étude menée par Mohamed et al., a montré à partir de l'analyse groupée de 367 patientes, après excision de kystes bénins non endométriosiques, une réduction marquée de l'AMH circulante, soulevant la question d'un réel impact sur la réserve ovarienne (63). Les mécanismes impliqués dans la baisse de réserve dans les cas où la chirurgie est peu extensive sont mal connus.

Dans notre série, 01/10 de nos patientes avait bénéficié d'une double kystectomie – chacune des interventions fut réalisée à 03ans d'intervalle, le résultat anatomopathologique était bénin selon la patiente mais il ne s'agissait probablement pas de kyste endométriosique vu l'absence de contexte évocateur.

### 4.2 Étiologie toxique (chimiothérapie,radiothérapie),virale et environnementale

#### 4.2.1 Etiologie toxique

Les femmes survivantes d'un cancer traité dans l'enfance ont un risque accru de développer une IOP en raison de la sensibilité des ovaires à certains traitements gonadotoxiques, en particulier la chimiothérapie à base d'AA (64)(65). Les IOP peuvent survenir tôt, pendant ou juste après la fin du traitement anti cancéreux ou, plus souvent, dans les années qui suivent la fin des traitements, mais par définition avant 40ans(66).

On estime qu'environ une femme sur 50 a un diagnostic de cancer avant l'âge de 40 ans et le succès croissant des traitements du cancer chez l'enfant a entraîné une prévalence croissante des IOP iatrogènes(47).

##### 4.2.1.1 La chimiothérapie

Les AA comme le cyclophosphamide sont des molécules à haut risque de gonadotoxicité. Ils sont suivis par les sels de platine (cisplatine et carboplatine) et la doxorubicine, qui sont classés en risque moyen. Enfin, les anthracyclines et les taxanes sont des molécules dites à faible risque de gonadotoxicité(66).

La toxicité ovarienne des AA (cyclophosphamide, busulfan, melphalan, chlorambucil, etc.) est bien connue. Meirrow et al., (67) ont montré, dans une série de 168 patientes traitées pour un cancer du sein ou pour une hémopathie maligne(lymphomes malins,hodgkiniens et non hodgkiniens,leucémie aiguë myéloïde), que 42 % des patientes ayant reçu des AA présentaient une IOP six mois après la fin de la chimiothérapie alors qu'elles n'étaient que 14% en l'absence d'AA,après ajustement sur l'âge (67).

De même,le risque d'IOP était environ 4,5 fois plus élevé chez les filles qui recevaient des AA par rapport à celles qui n'étaient pas traitées par ces agents ( $p < 0,001$ ) (67).À noter que dans cette étude, l'IOP était définie par la persistance d'une

aménorrhée et/ou d'une élévation des gonadotrophines(FSH et LH>15UI/L)au moins six mois après la dernière cure de chimiothérapie(67).

Byrne et al. (68) ont étudié le risque d'IOP chez les survivantes d'un cancer survenu dans l'adolescence. Le risque d'IOP était multiplié par 9 lors que la patiente avait reçu des AA seuls, et par 27 lorsqu'elles avaient reçu une radiothérapie sous diaphragmatique et AA par rapport aux patientes contrôles(68).

Enfin,le risque d'IOP dépend également du type de pathologie oncologique(66) :

- ✓ 15%d'IOP pour les leucémies aiguës myéloïdes,
- ✓ 44%pour les lymphomes non hodgkiniens,
- ✓ 32%pour les lymphomes de Hodgkin
- ✓ 50%pour les cancers du sein.

Dans l'étude menée par Vander Kaaij et al.,sur 460 femmes,le risque cumulé d'IOP après une chimiothérapie alkylante était de 60% et seulement de 3% après une chimiothérapie non alkylante (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; épiburicine). La relation de dose entre la chimiothérapie alkylante et la présence d'IOP est linéaire(69).

Un autre paramètre important à prendre en compte est la durée d'exposition aux produits de chimiothérapie, soit la dose cumulée. Le pourcentage d'aménorrhée est retrouvé en effet plus élevé chez les femmes traitées par chimiothérapie combinée pour cancer du sein pendant 36 semaines que chez celles traitées pendant douze semaines (83 versus 55 %). En outre, il existe un effet dose-dépendant de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne (69). Chez les survivantes d'un cancer pendant l'enfance, le risque d'IOP était d'autant plus élevé que la dose et la durée de traitement par des AA étaient élevées(66).

Même si les AA sont considérés comme les molécules les plus gonadotoxiques,

des protocoles associant plusieurs chimiothérapies sont souvent utilisés afin de potentialiser leurs effets anticancéreux (66).L'utilisation de ces associations de molécules de chimiothérapie complique l'évaluation de la gonadotoxicité de chacune des molécules de manière isolée(66).

En effet, les taxanes comme le docétaxel potentialisent l'effet gonadotoxique du cyclophosphamide chez les femmes atteintes de cancer du sein.

Le risque pour la fertilité à long terme des filles est élevé dès lors que la patiente reçoit 600mg/m<sup>2</sup> de busulfan ou >600mg/m<sup>2</sup> de thiotépa.

Le risque d'infertilité et/ou d'IOP dépend aussi de l'âge au moment de la chimiothérapie. Il est considéré comme modéré lorsque l'enfant reçoit une dose >6 g/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide ou une dose > 60 g/m<sup>2</sup> d'isofosfamide ou 360 mg/m<sup>2</sup> de lomustine ou >6 g/m<sup>2</sup> de procarbazine ou 140 mg/m<sup>2</sup> de melphalan. Chez la femme, le risque d'aménorrhée définitive survient donc si la dose cumulée de cyclophosphamide est de 5 g à 40 ans, 9 g à 30 ans et 20 g à 20 ans. On imagine donc aisément que la fenêtre de conception de la patiente et le risque d'hypofertilité sont diminués avec des doses de cyclophosphamide inférieures à celles-ci.

L'effet des sels de platine est dépendant de la dose avec un risque élevé aux alentours de 490mg(70).

### 4.2.1.2 La radiothérapie

Le tissu ovarien est extrêmement sensible aux effets des radiations et même en présence d'une protection de la région pelvienne, il peut être affecté par les radiations diffusées(47)(71).

La radiothérapie de l'abdomen, du pelvis ou de la colonne vertébrale peut affecter la fonction ovarienne, même à faible dose (47). La transposition ovarienne préalable à la radiothérapie consiste à placer les ovaires en dehors du champ de rayonnement en

cas de radiothérapie pelvienne en absence de chimiothérapie associée. On estime que la transposition ovarienne réduit le risque d'IOP de 50%, dans le cas de radiothérapie ciblée(72). Une revue de la littérature a montré que la transposition ovarienne dans le cadre de la prévention du risque d'IOP lors de radiothérapie pelvienne est un succès dans 20 à 100% des cas (73).

L'impact de la radiothérapie dépend de l'âge au moment de l'irradiation, de la dose et de la durée d'exposition et d'une chimiothérapie associée(47).

Les doses supérieures à 10 Gy sont associées à un risque élevé d'insuffisance ovarienne, en particulier si elles sont supérieures à 20 Gy. Le risque d'IOP est élevé chez les patientes pré-pubères en raison de la sensibilité des follicules immatures aux radiations et chez celles qui sont traitées à un âge plus avancé en raison du nombre plus restreint de follicules restants avant le traitement.

Une thérapie combinée (chimiothérapie et radiothérapie) et un diagnostic de lymphome de Hodgkin sont associés au risque le plus élevé d'insuffisance ovarienne(47)

Enfin, la réalisation d'une auto greffe augmente nettement le risque d'IOP, puisque 92% des 63 patientes traitées par radio-/chimiothérapie puis par greffe de moelle osseuse ont développé une IOP comme montré dans la série de Meirou et al.(74).

Le risque d'IOP reste difficile à évaluer car il existe peu de données à long terme. La fréquence des IOP après traitement anticancéreux, reste mal connue. Il est donc important de suivre ces patientes sur le long terme.

**Notre étude rejoint les données de la littérature , 01/10 de nos patientes a été diagnostiqué porteuse d'un LMNH pour lequel elle a bénéficié d'une chimiothérapie protocole R-CHOP , suivie d'une radiothérapie , cette dernière a été précédé par la réalisation d'une transposition ovarienne dans notre formation. Puis elle s'est**

présentée pour prise en charge d'une infertilité secondaire révélant une insuffisance ovarienne prématurée .

### 4.2.2Étiologie infectieuse

L'IOP a été associée à plusieurs infections différentes, notamment les oreillons, la tuberculose, le paludisme, la varicelle, le cytomégalovirus et le virus de l'herpès simplex,mais aucun lien de causalité direct n'a été établi pour la majorité de ces infections(47)(75).Etant un pays toujours concerné par l'infection tuberculeuse cette étiologie a été recherché mais aucune de nos patientes n'a rapporté un antécédent d'infection récente ou ancienne.

### 4.2.3Toxicité potentielle de l'environnement

Il existe de nombreux modèles animaux suggérant une étiologie environnementale de l'IOP (76). Cependant les preuves concernant l'humain sont très difficiles à apporter. Une étude a montré que des coiffeuses peuvent présenter un risque accru d'IOP par rapport à des femmes employées dans d'autres professions, lorsqu'elles manipulent des produits de coloration, en l'absence de gants. Selon cette étude menée par Gallicchio et al.parmi 443 coiffeuses et 508 femmes exerçant d'autres professions que la coiffure, 14 (3,2%) coiffeuses et 7 (1,4%) autres professions ont développé une IOP (77). Une augmentation du risque d'IOP, même si elle est non significative, a été observée chez les coiffeuses par rapport aux non coiffeuses (77). Les études sont difficiles à réaliser car de nombreux facteurs rentrent en ligne de compte comme la durée d'exposition à des perturbateurs endocriniens,les effets cocktail des substances toxiques. Dans notre série nous retrouvons également 03/10patientes ayant un facteur de risque environnemental : notamment une patiente qui était coiffeuse de profession avec notion d'exposition au traitement chimique de traitement de cheveux -mais également 02 infirmières en unité de soins intensifs -

exposées aux agents désinfectants agressifs

### 4.3 Génétique

De manière intéressante, dans 10 à 30% des cas, il existe une histoire familiale d'IOP suggérant une cause génétique (58). Ce pourcentage montre l'importance de l'interrogatoire devant une patiente avec IOP, rassemblant toutes les informations familiales, autant sur le plan de la fertilité que d'autres pathologies associées (anomalies du développement, signes neurologiques, retard mental, tumeurs cancers..) avec réalisation d'un arbre généalogique. L'étiologie génétique ne sera toutefois évoquée qu'après avoir éliminé les autres étiologies environnementales, iatrogènes, infectieuses ou toxiques.

On distingue les anomalies de nombre ou de structure des chromosomes d'une part, et les variations nucléotidiques à l'échelle d'un gène d'autre part. L'avènement du séquençage nouvelle génération, en particulier du séquençage de la totalité des gènes codants ou exome, a facilité la mise en évidence de nouvelles variations pathogènes dans des gènes précédemment liés à l'IOP ou nouvellement identifiés comme tel.

Tout d'abord, les anomalies chromosomiques telles que les aneuploïdies (anomalies de nombre) ou les réarrangements chromosomiques de grande taille impliquant en particulier le chromosome X, représentent une part importante des causes génétiques d'IOP. Leur fréquence est estimée à environ 10 à 13 % dans la population de femmes présentant une IOP. Il s'agit essentiellement de monosomies du chromosome X (perte d'un chromosome X) homogènes ou en mosaïque, ou encore de délétions ou de duplications partielles du chromosome X et d'autres remaniements du chromosome X comme des translocations entre le chromosome X et un autosome, ou encore la trisomie X même si l'implication de cette dernière est encore sujette à discussion. Ces anomalies sont identifiables sur le caryotype.

Le **Syndrome de Turner** est l'anomalie chromosomique la plus fréquente. Il concerne environ une fille sur 2500 naissances de filles (58). Il se manifeste par une petite taille pouvant être associée à une légère dysmorphie, un pterygium colli, et un thorax en bouclier et d'éventuelles anomalies d'organes y compris une IOP (58)(78). Les manifestations cliniques sont liées à la perte partielle ou totale d'un chromosome X, incluant des cellules à caryotype 45,X ou des remaniements du chromosome X. Ces anomalies chromosomiques peuvent être homogènes (présentes dans toutes les cellules de l'organisme) ou en mosaïque (présence de cellules normales associées à des cellules anormales du point de vue du contenu chromosomique). La monosomie X est l'anomalie chromosomique la plus fréquente puisqu'elle est retrouvée chez 50% des femmes avec un syndrome de Turner.

Des techniques de cytogénétique moléculaire, plus récentes, en particulier l'analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA), ont permis de mettre en évidence des anomalies de plus petite taille et de mieux préciser les points de cassure (limites) de remaniements chromosomiques.

Une deuxième étiologie possible est la prémutation du gène responsable du syndrome de l'X fragile (OMIM 300624), maladie à répétition de triplets. Ce gène est appelé *FMR1* pour Fragile Mental Retardation 1. Il est situé à l'extrémité distale du bras long du chromosome X, et est caractérisé par la présence d'une zone de répétition de triplets CGG en amont du gène dont le nombre, chez un sujet normal est inférieur à 45(79). Les patients atteints du syndrome de l'X fragile surtout les garçons, ont une déficience intellectuelle syndromique pouvant associer des signes morphologiques particuliers, un trouble du comportement et du langage. Sur le plan moléculaire, ces patients ont un nombre de triplets supérieur à 200. Entre 45 et 55 répétitions de triplets, il s'agit d'une zone grise et entre 56 et 200 triplets, il s'agit d'une prémutation.

C'est cette situation qui peut être responsable d'une IOP avec une pénétrance incomplète. En effet, environ 20% seulement des femmes présentant une prémutation du gène *FMR1* présenteront une IOP. A l'inverse, environ 5% des femmes avec IOP ont une prémutation du gène *FMR1*. En cas de prémutation avérée de ce gène, la patiente doit être adressée à une équipe de génétique clinique pour un conseil génétique approprié et enquête familiale. En effet, la pré-mutation peut passer à l'état de mutation complète (nombre de triplets CGG > 200) aux générations suivantes et ceci entraîne, chez les garçons, un syndrome de l'X fragile.

Enfin, des études recherchant des causes géniques d'IOP, d'abord par des approches gène candidat et séquençage Sanger puis par des approches, testant des gènes sans a priori, bénéficiant du séquençage massivement parallèle ou le NGS (pour séquençage nouvelle génération), ont permis de mettre en évidence l'implication de nouveaux gènes à des fréquences variables en fonction des populations étudiées (43)(58). Actuellement, près de quatre-vingt gènes ont été identifiés à ce jour (43), mais nombre d'entre eux ne sont décrits que dans un seul ou quelques cas d'IOP.

On distingue 4 grandes catégories de gènes dont les défauts moléculaires peuvent être responsables d'IOP:

Les gènes impliqués dans le développement de l'ovaire ou dans le développement très précoce du capital folliculaire: ils peuvent quand ils sont altérés donner des signes associés à l'IOP s'ils ont un rôle dans le développement d'un autre organe : comme le gène *SF1/NR5A1* impliqué dans le développement de la surrénale. Le pronostic de la fertilité est en général peu favorable si le défaut moléculaire est complet.

Les gènes de réparation de l'ADN et de méiose: Il s'agit de la famille causale la plus importante. Le pronostic concernant la fertilité est le plus souvent très défavorable

avec la nécessité d'une prise en charge et une surveillance adaptée. Les mutations de tels gènes sont responsables d'une fragilité chromosomique suffisante pour altérer la méiose. Or, ces gènes par exemple de la voie Fanconi (*FANCM*) ou *BRCA1/BRCA2* sont également connus dans certains cas pour favoriser la survenue de tumeurs ou cancers. La recherche et l'identification de variants dans cette classe de gènes si elle est réalisée, doit l'être dans un contexte d'équipe multidisciplinaire en étroite collaboration avec les équipes ayant une expérience dans le diagnostic pré-symptomatique car elle peut conduire à la recherche de comorbidités ainsi qu'à la mise en place d'une prévention dans le respect de la législation en cours.

Les gènes impliqués dans la croissance folliculaire, codant notamment pour des récepteurs hormonaux, *FSHR*, ou des facteurs de croissance ovocytaire, comme *GDF9* et *BMP15*. Une anomalie de ces gènes est en faveur de la persistance d'une réserve ovarienne si le diagnostic est réalisé rapidement avant qu'une atrophie folliculaire rapide détruise cette réserve.

Les gènes impliqués dans l'atrophie folliculaire : Très peu de gènes de cette famille ont été identifiés à ce jour.

Identifier la cause de l'IOP est donc essentielle pour définir la prise en charge de la patiente. Lorsque la cause n'est pas chromosomique, la recherche d'une cause génique peut être réalisée dans des laboratoires experts car l'interprétation des variants est de plus en plus complexe. Des études fonctionnelles de l'impact d'une variation ponctuelle de séquence sur la fonction de la protéine sont indispensables pour conclure à une relation causale dans l'IOP de la patiente, mais ces études sont rarement réalisées aujourd'hui et uniquement dans des laboratoires de recherche.

Si l'IOP survient le plus souvent de façon isolée, c'est-à-dire sans autre signe clinique associé, elle peut également être syndromique et faire partie de diverses

pathologies plus complexes qui nécessiteront une prise en charge pluridisciplinaire. On pourra citer :

### Le syndrome BPES

Le syndrome BPES (blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome) est une malformation congénitale palpébrale rare (prévalence estimée à ~1-9/100 000). Dans certains cas de BPES, il existe également une IOP ; on parle alors de BPES de type I. Cette pathologie est de transmission autosomique dominante et le gène responsable est le gène *FOXL2*.

### Le syndrome de Perrault (SP)

Le syndrome de Perrault est caractérisé chez la femme par l'association d'une dysgénésie ovarienne et d'une surdité neurosensorielle. À l'instar de la surdité, la dysgénésie gonadique est extrêmement variable mais constante chez les patientes. L'identification de nouveaux gènes responsables devrait permettre de mieux appréhender la physiopathologie de la survenue du déficit auditif et de l'IOP dans ce syndrome (80).

### La galactosémie

La galactosémie est une maladie métabolique liée à une anomalie du métabolisme du galactose. Le gène impliqué dans cette forme de galactosémie, de transmission autosomique récessive, est le gène *GALT* (58). L'IOP observée chez ces patientes serait due à une accumulation de galactose au niveau ovarien, responsable de l'apoptose des ovocytes.

### La pseudo-hypoparathyroïdie de type 1A (PHP1A)

La pseudo-hypoparathyroïdie de type 1A est une maladie endocrinienne exceptionnelle qui se caractérise par une résistance à l'hormone parathyroïdienne ainsi qu'à d'autres hormones telles que la TSH et la GnRH. La PHP 1A est une maladie de

l’empreinte parentale. Elle résulte de mutations de perte de fonction dans le gène *GNAS* dont la régulation de la transcription est très complexe. En effet, certains transcrits de *GNAS* sont soumis à l’empreinte parentale, à savoir qu’ils ne sont exprimés qu’à partir d’un seul des deux allèles parentaux. Les mutations responsables de PHP1A sont localisées exclusivement sur l’allèle maternel.

### Les polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (PEA-1)

La PEA1 ou syndrome APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy) est une pathologie auto-immune rare associant une candidose cutanéomuqueuse chronique, une hypoparathyroïdie et une insuffisance surrénalienne d’origine auto-immune. Certaines patientes vont également présenter une IOP. Elle résulte de mutations dans le gène *AIRE* avec une transmission complexe, autosomique récessive pour certains variants mais également dominante pour d’autres.

À ce jour, la recherche de variants des différents gènes impliqués dans les IOP se réalise dans certains laboratoires spécialisés. Les études génétiques sont réalisées après information de la patiente et la signature d’un consentement éclairé.

Depuis 2019, toute patiente avec une IOP, si une origine génétique est suspectée et que le panel de gènes par NGS est négatif, est considérée comme en « errance diagnostique ».

L’identification de la cause génétique des IOP peut être bénéfique pour les patientes atteintes et leurs familles. En effet, elle peut permettre le dépistage des membres de la famille, et donc de proposer une autoconservation d’ovocytes chez les membres de la famille encore non atteints d’IOP (74). Une meilleure compréhension de la cause génétique des IOP, devrait permettre une meilleure connaissance du pronostic et du potentiel de fertilité résultant en un meilleur conseil et une meilleure gestion des patientes. La découverte de nouveaux gènes et voies impliquées dans la pathogenèse

de l'IOP permet de mieux comprendre les processus importants nécessaires à la fonction ovarienne et de mettre en évidence des cibles pour de nouveaux traitements (74). Enfin, le rôle des variations géniques dans la survenue de l'IOP pourrait dans certains cas suivre le modèle de maladies complexes multifactorielles où les associations de plusieurs variations sur différents gènes et l'addition de facteurs environnementaux pourraient conditionner le phénotype clinique.

La recherche de ces anomalies génétiques n'a pas pu être réalisée par manque de ressources dans notre structure.

### 4.4 Origines auto-immunes

Il est très difficile à ce jour d'affirmer une origine auto-immune de l'IOP. Le diagnostic est le plus souvent évoqué lors de l'association avec d'autres pathologies auto-immunes. Les différentes maladies auto-immunes qui ont été décrites comme associées à l'IOP sont parmi les plus fréquentes:

- La maladie d'Addison
- Le diabète de type 1
- Le vitiligo
- La myasthénie
- Le syndrome de Sjögren
- Le lupus érythémateux systémique
- La maladie cœliaque.

L'IOP peut être également associée à une thyroïdite(44)(81). La présence d'anticorps antithyroïdiens est très fréquente car elle peut être détectée chez 12 à 33% des patientes(81)(82) Son imputabilité dans la survenue de l'IOP est difficile à prouver. Dans notre série, 1/10 de nos patientes se présentant pour infertilité secondaire chez qui l'examen clinique avait mis en évidence un goitre s'est avérée

porteuse d'une maladie de Basedow.

Par ailleurs, même s'ils sont très rares, plusieurs types de syndromes poly-endocriniens auto-immuns (PEA) ont été décrits (81) :

La polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (PEA-1) est une maladie autosomique récessive rare causée par des mutations du gène *AIRE*. Le diagnostic se fait généralement dans l'enfance, et associe au moins deux des trois composantes suivantes : candidose cutanéomuqueuse, insuffisance surrénale et hypoparathyroïdie. La prévalence de l'IOP dans la PEA-1 est d'environ 40 % à l'âge de 15 ans et de 72% à 40 ans.

La PEA de type 2 est une maladie polygénique complexe, de transmission non mendélienne. Elle associe une insuffisance surrénale à une dysthyroïdie auto-immune et/ou à un diabète de type 1. La PEA de type 2 est plus fréquente que celle de type 1. La prévalence de l'insuffisance ovarienne est d'environ 10 % à l'âge de 40 ans. Contrairement à la PEA de type 1, elle n'est pas associée à la mutation d'un gène particulier, mais à des allèles différents du complexe majeur d'histocompatibilité, HLA-DR et DQ, qui confèrent une susceptibilité particulièrement élevée aux maladies auto-immunes.

Par conséquent, le dépistage systématique de la fonction thyroïdienne doit être effectué chez toute patiente atteinte d'IOP. Les associations auto-immunes les plus fréquentes sont ensuite celles de l'insuffisance surrénale et les PEA de type 1 et 2 (81).

À l'heure actuelle, il n'existe aucun test standardisé permettant de détecter une étiologie auto-immune. La présence d'auto-anticorps ovariens n'est ni sensible ni spécifique. Il est cependant utile de rechercher des anticorps anti-surréaliens et/ou anti 21-hydroxylase (44) qui représentent à ce jour un bon marqueur de l'auto-

immunité. Un élément d'orientation vers une étiologie auto-immune est la présence d'un taux d'AMH normal.

L'histoire naturelle de ces syndromes est assez variable : l'IOP peut être détectée avant, après ou en même temps que les autres pathologies auto-immunes ; dans la moitié des cas, elle précède la maladie surrénalienne auto-immune, parfois de plusieurs années, ce qui souligne la nécessité de l'évaluation de la fonction surrénalienne et de la détection précoce de la maladie.

Néanmoins, l'absence de marqueurs spécifiques de l'IOP auto-immune rend difficile l'estimation précise de la prévalence de cette affection.

### **5. Bilan étiologique et retentissements**

#### **A. Bilan étiologique**

En 2016, l'ESHRE a publié des recommandations sur l'IOP et sa prise en charge(37).

Chez un nombre significatif de femmes atteintes d'IOP, la cause n'est pas identifiée et ces femmes sont décrites comme ayant une IOP inexplicée ou idiopathique, dans environ 70% des cas à ce jour. Les causes évidentes à l'issue de l'interrogatoire sont un antécédent de chimiothérapie et/ou de radiothérapie et un antécédent de chirurgie ovarienne bilatérale- comme c'est le cas de notre étude , ou aucune étiologie n'a été retrouvée dans 06cas/10.

#### **5.1 Bilan génétique**

Un caryotype doit être réalisé en première intention chez toutes les femmes présentant une IOP non iatrogène. Il est réalisé après la signature d'un consentement éclairé (38).

Une recherche en biologie moléculaire d'une prémutation du gène *FMR1* est indiquée en deuxième intention, après la signature d'un consentement. En cas de

prémutation avérée, la patiente doit être adressée à une équipe de génétique clinique pour rendu du résultat, conseil génétique et enquête familiale. Les implications de la prémutation de *FMR1* devraient être discutées avant que le test soit effectué et un consentement doit être obtenu avant le prélèvement(38).

L'étude en biologie moléculaire d'un panel de gènes par séquençage nouvelle génération-NGS peut être proposée si le caryotype est normal et la recherche de prémutation *FMR1* est négative. Dans certains laboratoires, la recherche de prémutation *FMR1* se réalise en même temps que le panel de gènes. Ces examens doivent être réalisés dans des centres capables d'assurer le conseil génétique et l'étude familiale en cas de mise en évidence d'un variant pouvant expliquer le phénotype, tel que le prévoit la législation. Il est recommandé d'adresser la patiente dans un Centre de Référence de maladies rares prenant en charge les IOPs.

### 5.2 Bilan auto-immun

Le dépistage des anticorps antithyroïdiens (anti-TPO) est recommandé chez les femmes présentant une IOP (38). Chez les patientes dont la recherche d'anticorps est positive, il convient de mesurer chaque année la TSH.

Le dépistage d'anticorps anti-21-hydroxylase ou (anti-21-OH) doit être envisagé chez les femmes présentant une IOP de cause inconnue ou en cas de suspicion de trouble auto-immun (38). Il est souhaitable d'adresser les patientes atteintes d'une IOP avec des anticorps anti-surrénaliens positifs à un endocrinologue pour tester la fonction surrénalienne et exclure la maladie d'Addison.

### 5.3 Bilan infectieux

Il n'y a pas d'indication de dépistage des infections chez les femmes atteintes d'IOP (38).

## **B.Bilan de retentissement**

### **5.4 Bilan de retentissement**

#### **5.4.1 Bilan de retentissement osseux**

En raison de l'hypoestrogénie, les femmes atteintes d'IOP peuvent subir une perte accélérée de leur masse osseuse (44). L'évaluation de la densité minérale osseuse doit être envisagée au moment du diagnostic d'IOP afin d'avoir un examen de référence (83).

Si un diagnostic d'ostéoporose est posé, la mesure de la DMO doit être répétée tous les 5 ans pour suivre la récupération possible sous traitement hormonal. Une diminution de la DMO doit inciter à revoir le traitement de substitution par les œstrogènes. Une consultation par un spécialiste de l'ostéoporose peut être proposée (38). La fréquence de l'évaluation répétée de la densité osseuse doit être guidée par le risque de développer une ostéoporose chez la femme (83).

#### **5.4.2 Bilan du retentissement gynécologique, y compris la fertilité**

La prise en charge gynécologique devra évaluer entre autres, le bien-être sexuel et la fonction sexuelle chez les femmes atteintes d'IOP. L'examen clinique permet d'évaluer le retentissement de l'hypoestrogénie au niveau des muqueuses vaginales (38). Les signes d'hypoestrogénies a type de baisse de trophicité vulvaire et vaginale et sécheresse vaginale ont été rapporté dans 5 cas/10.

L'examen échographique pelvien n'est pas obligatoire pour le diagnostic d'IOP. Il permet l'étude morphologique des ovaires et précise la présence ou non de follicules mais les données de l'échographie chez les patientes atteintes d'IOP ne sont pas toujours en accord avec leur profil clinique et hormonal. La voie endovaginale permet une meilleure étude de la structure des ovaires et doit être préférée à la voie sus-pubienne sauf chez la patiente vierge. L'échographie pelvienne peut, dans des cas

exceptionnels, aider dans l'orientation étiologique (84). En effet, en cas d'étiologie auto-immune, de nombreux follicules peuvent être visibles. L'échographie va indiquer la taille de l'utérus, qui est un bon signe du degré d'imprégnation en oestrogènes. Dans notre série l'échographie fut réalisée pour toutes nos patientes, 02cas/10 d'utérus hypoplasique ont été rapportés avec réalisation du CFA pour 06cas/10 vu que le motif de consultation principal était l'infertilité.

Torrealdy et al., ont répertorié les différents tests de laboratoire et radiologiques afin d'évaluer le retentissement gynécologique de l'IOP (Tableau II).

| Tests de laboratoire                                       | Raisonnement   |
|--|--|
| hCG  | Exclure la grossesse   |
| FSH, estradiol   | Faire le diagnostic d'IOP  |
| AMH  | Aide pour évaluer la réserve ovarienne   |
| Caryotype,<br>Recherche de prémutation du gène <i>FMR1</i> | Rechercher les causes génétiques les plus fréquentes   |
| TSH<br>Anticorps anti-TPO<br>Anticorps anti-21-hydroxylase | Évaluer si terrain auto-immun et quantifier le risque de dysfonctionnement thyroïdien et surrénalien |
| Examens radiologiques                                      | Raisonnement   |
| Échographie pelvienne par voie transvaginale (si possible) | Évaluer la taille des ovaires, le nombre de follicules antraux et la taille de l'utérus              |
| Ostéodensitométrie   | Évaluer la densité minérale osseuse  |

**Tableau II: Évaluation d'une IOP d'après Torrealdy et al., (85)**

## PRISE EN CHARGE

### CONTEXTE HORS INFERTILITE

#### 6. Traitement hormonal substitutif

##### 5.1 Buts du traitement oestrogénique

Les buts du THS sont (37)(38) :

- ✓ De développer puis de maintenir le volume des seins,
- ✓ De favoriser le pic de croissance pubertaire pour les adolescentes impubères,
- ✓ De protéger la masse osseuse car la carence en œstrogène est responsable d'une déminéralisation osseuse,
- ✓ De diminuer le risque cardiovasculaire car il a été rapporté un risque accru de maladies cardiovasculaires chez les patientes avec une IOP(47),
- ✓ D'améliorer la fonction sexuelle et la qualité de vie, en agissant sur le syndrome climatérique, la sécheresse vaginale, et la dyspareunie.

Il est recommandé de poursuivre ce traitement au moins jusqu'à l'âge physiologique de ménopause, c'est-à-dire environ 51 ans(37)(44)

#### Moyens :

-THS contraceptif ou non contraceptif

## LES TRAITEMENTS HORMONAUX

### Les estrogènes

- **Estrogènes conjugués équins**  
(pratique aux USA) → voie orale
- **17 β estradiol naturel**  
(E2 : identique à la molécule endogène)
  - voie nasale (Aerodiol®)
  - voie cutanée
  - voie orale

### Les progestatifs

(voie orale)

- **Progestérone naturelle micronisée**
- **Progestatifs de synthèse**  
(dérivés de la progestérone)
  - **Dérivés pregnanes**  
dydrogestérone, chlormadinone, médrogestone, MPA, cyprotérone
  - **Dérivés 19-norpregnanes**  
nomégestrol, promégestone
- **Progestatifs de synthèse**  
(dérivés de la testostérone)

6

| Administration | Spécialité         | Dosage(s)            | Posologie            | Présentation                    |
|----------------|--------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|
| Per os         | Estreva®           | 1,5mg                | 1/jour               | 28 cp                           |
| Per os         | Estrofem®          | 1ou 2 mg             | 1/jour               | 28 cp                           |
| Per os         | Oromone®           | 1ou 2 mg             | 1/jour               | 28 cp                           |
| Per os         | Progynova®         | 1ou 2 mg             | 1/jour               | 20 ou 60 cp                     |
| Per os         | Provames®          | 1ou 2 mg             | 1/jour               | 30 ou 25 cp                     |
| Percutanée     | Estreva® gel       | 0,5 mg / pression    | 1 à 3 pressions/jour | gel                             |
| Percutanée     | Oestrodose®        | 0,75 mg / dose       | 1 à 2 pressions/jour | flacon                          |
| Percutanée     | Oestrogel®         | 1,5 mg /dose         | 1 pression/jour      | gel                             |
| Percutanée     | Delidose®          | 0,5 ou 1 mg /sachet  | 1 à 2 pressions/jour | sachet                          |
| Transcutanée   | Oesclim®           | 25/37,5/50/75/100 mg | 2 patch /semaine     | patch de 0,025 à 0,1 mg/24h00   |
| Transcutanée   | Vivelledot®        | 25/37,5/50/75/100 mg | 2 patch /semaine     | patch de 0,025 à 0,1 mg/24h00   |
| Transcutanée   | Thais®             | 25/50/100 mg         | 2 patch /semaine     | patch de 0,025 à 0,1 mg/24h00   |
| Transcutanée   | Estraderm®         | 25/50/100 mg         | 2 patch /semaine     | patch de 0,025 à 0,1 mg/24h00   |
| Transcutanée   | Dermestril®        | 25/50/100 mg         | 2 patch /semaine     | patch de 0,025 à 0,1 mg/24h00   |
| Transcutanée   | Climara®           | 50 mg                | 1 patch/semaine      | patch de 0,05 mg/24h00          |
| Transcutanée   | Dermestril Septem® | 25/50/75 mg          | 1 patch/semaine      | patch de 0,025 à 0,075 mg/24h00 |
| Transcutanée   | Femsept®           | 50/75/100 mg         | 1 patch/semaine      | patch de 0,5 à 0,1 mg/24h00     |
| Transcutanée   | Thais Sept®        | 25/50/75 mg          | 1 patch/semaine      | patch de 0,025 à 0,075 mg/24h00 |
| Transcutanée   | Estrapatch®        | 40/60/80 mg          | 1 patch/semaine      | patch de 0,04 à 0,08 mg/24h00   |

| Schéma     | Voie d'administration | Spécialité      | Dosage(s)  | Présentation     |
|------------|-----------------------|-----------------|--|------------------|
| Séquentiel | Per os                | Climaston® 1/10 | 1 mg d'E2 + 10 mg Dydrogestérone (14j)                     | 28 cp sans arrêt |
|            | Per os                | Climaston® 2/10 | 2 mg d'E2 + 10 mg Dydrogestérone (14j)                     | 28 cp            |
|            | Per os                | Climène®        | 2 mg valérate E2 + 1 mg Acétate Cyprotérone (10j)          | 21 cp            |
|            | Per os                | Divina®         | 2 mg valérate E2 + 10 mg Acétate Médroxyprogestérone (10j) | 21 cp            |
|            | Per os                | Trisequens®     | 1 ou 2 mg valérate E2 + 1 mg Acétate Noréthindrone (10j)   | 28 cp sans arrêt |
|            | Per os                | Novofemme®      | 1 mg d'E2 + 1 mg d'Acétate de Noréthistérone               | 28 cp sans arrêt |
|            | Per os                | Naemis®         | 1,5 mg d'E2 + 3,75 mg Acétate Nomégestrol (14j)            | 24 cp            |
|            | Patch                 | Femsept combi®  | 1,5 mg d'E2 + 1,5 mg Lévonorgestrel                        | 1 patch/semaine  |
| Continu    | Per os                | Activelle®      | 2 mg d'E2 + 1 mg Acétate Noréthindrone                     | 28cp             |
|            | Per os                | Climaston® 2/5  | 2 mg d'E2 + 5 mg Dydrogestérone (14j)                      | 28 cp            |
|            | Per os                | Kliogest®       | 2 mg d'E2 + 1 mg Acétate Noréthindrone                     | 28 cp            |
|            | Per os                | Angeliq®        | 1mg d'E2 + 2 mg Drospirénone                               | 28 cp            |
|            | Per os                | Duova®          | 1 ou 2 mg d'E2 + 2,5 ou 5 mg Acétate Médroxyprogestérone   | 28 cp            |
|            | Patch                 | Femseptevo®     | 1,5 mg d'E2 + 0,525 mg Lévonorgestrel                      | 1 patch/semaine  |

## 6.2 Indications du THS contraceptif ou non contraceptif

### 6.2.1 Induction pubertaire

La puberté doit être induite chez une adolescente avec un oestrogène naturel, le 17β-œstradiol, a priori par voie transdermique en commençant par une faible dose à partir de l'âge physiologique du début du développement de la puberté entre 11 et 13 ans et en augmentant progressivement, sur une période de 2–3 ans. Il n'est pas recommandé de retarder l'induction pubertaire au-delà de 12 ans. Il n'existe pas à ce jour de formulations d'œstrogènes adéquates pour de très petites doses d'œstrogènes. En pratique courante, il existe des patches de 25 microgrammes, sécables à utiliser chez les petites filles (38). C'est le schéma qui fut proposé à nos 02 patientes présentant une aménorrhée primaire avec un stade pubertaire de Tanner à 1 mais qui fut malheureusement refusé par les parents n'ayant pas réalisé l'ampleur de la pathologie

malgré des explications claires et simples.

En cas de diagnostic tardif chez des filles un schéma thérapeutique modifié à base d'œstradiol à des doses plus élevées d'emblée peut être envisagé (38).

Les preuves du mode d'administration optimal (oral ou transdermique) ne sont pas concluantes. L'œstradiol transdermique évite un passage hépatique et ne modifie pas les concentrations sériques d'IGF-1. Il entraîne une augmentation des taux d'œstrogènes vers des taux plus physiologiques et semble donc préférable (86). La pilule contraceptive orale n'est pas indiquée pour l'induction de la puberté. Après au moins 2 ans de prise de 17 $\beta$ -œstradiol ou lorsqu'un saignement survient, il est recommandé d'ajouter les progestatifs de manière cyclique (38).

Chez les patientes avec une IOP présentant une hypooestrogénie, un THS doit être proposé au moins trois semaines par mois (37). Le THS chez une femme qui a un utérus, comprend des œstrogènes associés à de la progestérone ou un progestatif.

Il existe peu d'essais contrôlés randomisés sur les traitements à long terme de l'IOP. La plupart des études porte sur l'observation de femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale prophylactique avant l'âge de la ménopause physiologique (51).

### **6.2.2 Doses de traitement**

Chez la jeune fille ou l'adolescente n'ayant aucun développement mammaire (stade S1), il est généralement admis que les doses initiales d'œstrogènes pour l'induction de la puberté devraient représenter environ 8 à 10% des doses de remplacement chez l'adulte (87). Certaines équipes proposent une dose initiale de 5 $\mu$ g/kg/jour avec une augmentation progressive par palier tous les 6 mois pour atteindre la dose adulte sur 2 ou 3 ans. Il est utile de faire une courbe de croissance et d'évaluer l'âge osseux avant d'initier l'induction pubertaire. Il est souhaitable de maintenir de petites doses d'œstrogènes pour soutenir le pic de croissance pubertaire

avant d'augmenter les doses.

Chez l'adolescente ayant un développement mammaire et ou la femme adulte, la dose d'œstrogènes à administrer doit être une dose susceptible de donner une concentration d'estradiol équivalente à celle observée en moyenne lors du cycle menstruel physiologique, soit environ 100pg/ml. La dose d'estradiol est donc comprise entre 50–100 µg/jour, en cas d'utilisation de la voie transdermique. En gel, la dose est de 2 à 3 pressions par jour. La dose per os est entre 2 et 4mg d'œstradiol.

Chez une femme qui a un utérus il est recommandé d'ajouter aux estrogènes de la progestérone ou un progestatif au moins 12 jours par mois. Cette association prévient le risque d'hyperplasie endométriale. Les règles surviennent à l'arrêt du traitement oestro-progestatif en fin de mois. Ce schéma discontinu avec un arrêt du traitement de quelques jours par mois permet l'apparition et le maintien des cycles menstruels. Si la patiente ne souhaite pas de saignement de privation, le traitement par la progestérone ou le progestatif peut être donné en continu.

Bien qu'il n'existe aucun essai clinique permettant de définir une durée optimale du THS chez les femmes atteintes d'IOP, il est généralement recommandé de poursuivre ce traitement au moins jusqu'à l'âge moyen de la ménopause naturelle (51 ans). Les femmes doivent être rassurées sur le fait que les études n'ont pas montré de risque accru de cancer du sein lors de la prise d'un THS à un âge jeune car les œstrogènes administrés substituent, à un taux physiologique, les hormones endogènes déficitaires(49)(88).

La plupart des THS actuellement disponibles ont été conçus pour un usage chez des femmes ménopausées à un âge physiologique. Il existe très peu d'études comparant les différents types de THS des femmes ayant une IOP. Il est possible que les patientes avec une IOP aient besoin de doses plus élevées d'œstrogènes que les

femmes naturellement ménopausées (47). Cependant, il y a peu de données concernant les taux optimaux d'estradiol dans le traitement des IOP. Des taux physiologiques d'E2 peuvent généralement être atteints par l'administration d'environ 100 µg de 17β-œstradiol par timbre transdermique.

Le THS a été rapporté comme pouvant favoriser la survenue d'une grossesse (44). Sous ce type de traitement, l'absence de saignements après la période d'administration de la progestérone doit faire rechercher une grossesse et doit conduire les femmes à réaliser le cas échéant un test de grossesse (44).

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer le schéma posologique optimal, la dose ou la voie d'administration du THS chez les femmes atteintes d'IOP (83).

### **6.2.3 Voies et schémas d'administration du traitement**

La voie et la méthode d'administration du THS doivent être choisies avec la patiente (38).

La voie transdermique pour le 17β-œstradiol présente l'avantage d'éviter l'effet de premier passage hépatique et donc les effets sur les facteurs de coagulation, avec une absence de risque thromboembolique veineux (47).

Le THS peut être continu ou discontinu, selon le souhait de la femme d'avoir ou non des saignements. Le traitement oestroprogestatif substitutif peut être administré sous différentes formes:

- ✓ Sous forme d'un comprimé non contraceptif associant du 17β-œstradiol et de la progestérone
- ✓ Sous forme d'un comprimé d'estrogènes et de comprimés de progestérone
- ✓ Sous forme d'un gel d'estrogène et de comprimés de progestérone
- ✓ Sous forme d'un traitement combiné oestroprogestatif contraceptif (pilule

oestroprogestative)

- ✓ Sous forme d'un gel d'estrogènes associé à un dispositif intra-utérin contenant un progestatif.

### 6.2.4 Nécessité ou non de contraception

Comme il peut exister une fluctuation du fonctionnement ovarien, avec possibilité d'une rémission spontanée, avec un taux de grossesses naturelles entre 4 et 6 %, la nécessité d'une méthode de contraception doit être abordée avec la patiente. Une contraception progestative ne peut être utilisée seule, car elle ne permettra pas la substitution oestrogénique. Ainsi, les COC, en dehors de leur contre-indications habituelles, représentent le premier choix car elles permettent à la fois la substitution hormonale et une contraception efficace (49). La COC peut être considérée comme plus « simple » à utiliser et socialement plus acceptable que les autres formes de THS pour certaines patientes, notamment les plus jeunes(47).

Dans certains cas, une résurgence des symptômes du déficit en œstrogènes au cours de la semaine sans traitement peut survenir. À l'inverse, certaines formes de COC peuvent entraîner des doses supra-physiologiques de stéroïdes. Enfin, le risque thromboembolique, même s'il est faible, est plus élevé avec la prise d'œstrogènes par voie orale que lorsqu'ils sont utilisés par voie transdermique en raison du premier passage hépatique et des effets sur la coagulation (47). Il est à noter que les contraceptifs non oraux (voie transdermique ou vaginale) possèdent les mêmes contre-indications que les COC par voie orale. En l'absence de risque vasculaire, ils peuvent constituer une option thérapeutique supplémentaire, bien qu'il n'existe pas de données spécifiques décrites dans la population de femmes avec une IOP (47).

Il existe très peu d'études ayant comparé le THS oestroprogestatif non

contraceptif et la COC. Une seule étude anglaise, sur de très faibles effectifs, suggère que les effets bénéfiques de la prise de COC sur la DMO sont moins favorables que ceux du THS. Il n'existe aucune donnée comparative prospective sur le risque d'évènements cardiovasculaires, comparant COC vs THS non contraceptif chez des femmes avec une IOP(49).

D'autres éléments peuvent intervenir dans le choix de la prescription de COC, comme les propriétés non contraceptives de la COC et en particulier la diminution de la dysménorrhée ou de l'intensité des règles (45).

Dans une étude anglaise, la majorité des praticiens ont indiqué préférer le THS à la COC comme choix de substitution hormonale chez les femmes présentant une IOP. Cependant, il y avait des variations significatives dans leurs pratiques. Les résultats soulignent la nécessité de poursuivre les recherches pour déterminer les schémas thérapeutiques optimaux pour la prise en charge des femmes avec une IOP(89).

### **6.2.5 Autres traitements**

#### Les androgènes

Une méta-analyse réalisée en 2019 par Soman et al. a révélé un déficit en androgènes significatif chez les femmes atteintes d'IOP (90). Une réduction significative des taux d'androgènes pourrait induire une baisse de la libido, une baisse d'énergie, voire une diminution de la force musculaire (90). L'utilisation d'un traitement de substitution par les androgènes en complément d'un THS pourrait être utile pour améliorer les problèmes sexuels (baisse de la libido, perte de réactivité ou excitation sexuelle) et favoriser une meilleure qualité de vie (90)(91). Ce type de traitement a montré un effet bénéfique uniquement chez les femmes avec une absence totale de libido/désir sexuel, notamment après une ovariectomie bilatérale. En dehors de cette situation, le bénéfice n'est pas démontré. Actuellement, en France, il n'existe pas de

molécules disponibles (en dosage et en voie d'administration) à proposer à la population féminine dans cette indication. **Il n'est donc pas recommandé d'utiliser des androgènes de la pharmacopée actuelle dans cette indication (45).**

### La DHEA

Il s'agit d'un androgène faible. Quelques études ont évalué la prise de DHEA chez les femmes avec une IOP. Elles ne montrent aucune amélioration significative de la fonction ovarienne avec une prise de DHEA sur 12 mois (92).

### L'acupuncture

Une étude a suggéré que l'acupuncture pourrait, soulager l'anxiété, réduire le stress et améliorer les symptômes de la ménopause (93). Il n'y a pas d'étude randomisée à ce jour prouvant l'efficacité de cette technique.

## 6.2.6 Les effets du THS

### Masse osseuse

L'IOP est associée à une diminution de la DMO et à un risque accru de fracture. La prescription de THS permet de maintenir une DMO normale et de diminuer le risque de fracture (45). Une amélioration de la DMO au niveau du rachis lombaire et du col fémoral après 3 ans de THS a été mise en évidence par un essai contrôlé randomisé, la DMO des femmes traitées n'était pas différente de celle des femmes « contrôles » ayant des cycles réguliers.

Le THS chez les femmes avec une IOP semble réduire le risque de fracture si le traitement est pris pendant au moins trois ans (51).

À cette thérapeutique s'ajoutent des mesures hygiéno-diététiques et notamment un apport suffisant en vitamine D afin de prévenir l'ostéoporose (45).

Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'utilisation de traitements non

hormonaux tels que les bisphosphonates ou les molécules de type SERM comme le raloxifène dans le traitement de l'IOP (51). Les autres traitements pharmacologiques, y compris les bisphosphonates, ne doivent être envisagés qu'avec les conseils d'un spécialiste de l'ostéoporose.

### Le système cardio-vasculaire

Des études épidémiologiques, dès les années 90 ont montré qu'un âge précoce d'arrêt du fonctionnement ovarien est lié à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire (94). En effet un âge de ménopause avant 39 ans augmente de 3 à 5 le risque de décès par infarctus à l'âge de 60 ans. Des anomalies de la fonction endothéliale ont été montrées très rapidement chez les femmes jeunes dans les suites d'une carence en œstrogène (95). La notion d'effet âge des estrogènes est maintenant démontrée. En effet, chez une femme jeune avec des artères saines, les estrogènes augmentent la vasodilatation, diminuent l'activation inflammatoire artérielle et diminuent la progression des lésions d'athérome. Au contraire, lorsque les artères présentent déjà de l'athérosclérose, les estrogènes diminuent la vasodilatation, augmentent l'activation de l'inflammation et augmentent l'instabilité des plaques d'athérome (96). Pour ces raisons, il est souhaitable de compenser le plus tôt possible la carence oestrogénique chez une femme avec une IOP. Une étude récente (COLA trial pour cycle disturbances, oligomenorrhea and amenorrhea) a évalué l'impact de la prise d'estrogènes sur le risque cardiovasculaire. L'exposition moyenne aux estrogènes était de 19,3 ans avec une période sans estrogènes de 3 ans, chez des femmes âgées en moyenne de 45 ans. Les résultats montrent que plus la période sans œstrogènes est longue, plus le risque cardiovasculaire est élevé (97).

### Fonctions cognitives

Des données chez les patientes ayant bénéficié d'une ovariectomie bilatérale

mettent en évidence une augmentation du risque de démence en cas de carence œstrogénique non traitée (45). Cependant, l'âge moyen des femmes opérées était supérieur à 45 ans. Une étude comparant 154 femmes souffrant d'une IOP avec un groupe témoin a montré une diminution significative des relations sociales et de l'estime de soi. Ces perceptions psychosociales négatives étaient présentes quel que soit le statut matrimonial de la femme, qu'elles aient ou non des enfants, ou la durée écoulée depuis le diagnostic d'IOP (91). Le THS aurait donc potentiellement un effet sur les fonctions cognitives, mais son impact n'est pas démontré à ce jour.

### Vie sexuelle

Les œstrogènes par voie générale permettent d'améliorer le syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM), appelé auparavant atrophie vulvovaginale. Le SGUM comprend potentiellement des sécheresses vaginales, des brûlures, des irritations, une dyspareunie, une urgenturie et des infections urinaires à répétition. Les œstrogènes permettent une diminution de la sécheresse vaginale et donc une amélioration des fonctions sexuelles. En cas de persistance des troubles des fonctions sexuelles, des œstrogènes locaux peuvent être ajoutés, sous forme d'ovule ou de gel.

### 6.2.7 Quelques situations particulières

#### Femmes atteintes d'IOP et de migraine

La migraine ne doit pas être considérée comme une contre-indication à l'utilisation du THS chez les femmes atteintes d'IOP. Il convient d'envisager de modifier la dose, la voie d'administration ou le schéma thérapeutique si la migraine s'aggrave sous THS (38). La voie transdermique pourrait être la voie d'administration des œstrogènes présentant le risque le plus faible d'accident vasculaire, pour les personnes migraineuses avec aura (38).

### Femmes souffrant d'IOP et d'hypertension

L'hypertension ne doit pas être considérée comme une contre-indication à l'utilisation de THS par les femmes atteintes d'IOP. L'œstradiol transdermique est la méthode recommandée chez les femmes hypertendues présentant une IOP (38).

### Thrombo-embolie veineuse(TEV)

Les femmes ayant une IOP et un antécédent de TEV ou des troubles de la thrombophilie biologique doivent être référées à un spécialiste de la coagulation avant de commencer le THS (50). Si une oestrogénothérapie est possible après avis du spécialiste, chez une femme avec une IOP et un risque élevé de TEV, l'estradiol transdermique est la voie de prédilection (50). Le dossier doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.

### Femmes atteintes d'IOP et d'obésité

L'estradiol transdermique est la méthode recommandée pour les femmes obèses ou ayant un excès de poids et nécessitant un THS (38).

### Femmes atteintes d'IOP et de fibromes

Les fibromes ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation du THS par les femmes atteintes d'IOP (38).

### Femmes atteintes d'IOP et d'endométriose

Pour les cas très rares de femmes atteintes d'endométriose nécessitant une ovariectomie bilatérale, un THS peut être efficace pour le traitement des symptômes vasomoteurs mais peut augmenter le risque de réactivation de la maladie(38).

### 6.3 Quelle surveillance pour le THS?

Il est recommandé de poursuivre le THS au moins jusqu'à l'âge moyen de la ménopause physiologique, soit environ 51 ans (98).Cependant, les études montrent que les taux d'abandon du THS chez les femmes atteintes d'IOP sont élevés (47). Les patientes doivent être soigneusement informées des risques et

des bénéfiques du THS. Elles doivent être rassurées sur le fait qu'il n'existe aucune preuve suggérant une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes avec IOP sous THS. En effet, des enquêtes récentes ont mis en évidence des perceptions erronées chez les patientes avec une IOP, concernant l'utilisation du THS. En effet, 56 à 79% d'entre elles estimaient que le THS était associé à la survenue d'un cancer du sein (47).

Une fois que le THS est débuté, les femmes atteintes d'IOP doivent faire l'objet d'un examen clinique annuel, en particulier avec un examen gynécologique, une palpation des seins, une mesure du poids et de la pression artérielle (38).

Il semble utile de promouvoir une éducation thérapeutique spécifique pour ces patientes, mais également pour les professionnels de santé sur cette maladie rare (99).

### CONTEXTE D' INFERTILITE

#### 7.La prise en charge de la fertilité

##### 7.1 La prévention de l'infertilité avec la préservation de la fertilité et la thématique de la réversibilité éventuelle de l'IOP

###### 7.1.1 Prévention de l'infertilité dans le cadre de l'IOP

Le traitement préventif de la survenue d'une IOP existe chez les patientes qui vont recevoir des traitements gonadotoxiques. Une consultation avec un spécialiste de la fertilité avant le début de la chimiothérapie, de la radiothérapie ou de la chirurgie est recommandée (44).

###### 7.1.2 Préservation ovocytaire ou ovarienne avant l'apparition de l'IOP

Les patientes éligibles à une technique de préservation de la fertilité sont :

- Les femmes atteintes de cancer ou de pathologies pour lesquelles elles vont

recevoir des traitements potentiellement toxiques pour les ovaires Les femmes qui présentent un risque familial d'IOP

- Les autres situations potentiellement à risque d'IOP

Les options de préservation de la fertilité comprennent : la cryoconservation du tissu ovarien, la suppression de la fonction ovarienne avec un agoniste de la GnRH (44) ou une cryoconservation des ovocytes matures ou une cryopréservation des embryons, si la patiente est en couple.

La récupération des ovocytes ne se réalise qu'en post pubertaire. L'hyperstimulation de l'ovulation avec vitrification ovocytaire ou embryonnaire est la technique de référence à réaliser dès que possible. Il est également possible de réaliser une maturation in vitro c'est-à-dire, un prélèvement des ovocytes immatures suivi d'une maturation des ovocytes au laboratoire. Seuls les oocytes qui arrivent à maturation in vitro après 24 ou 48h seront vitrifiés ou fécondés.

Il convient de noter que toutes ces options ne sont pas disponibles dans tous les centres et que certaines techniques sont encore considérées comme expérimentales (44).

Le problème essentiel est que le diagnostic d'IOP ne peut être prédit dans la majorité des cas. Lorsque l'IOP est présente, les techniques de cryopréservation ne peuvent plus être proposées puisque le nombre de follicules est déjà trop faible.

### La cryo-préservation de tissu ovarien ou d'ovocytes

Il n'existe actuellement aucune recommandation concernant la conduite à tenir chez une patiente à risque d'IOP. La stimulation ovarienne peut être proposée. Il est à noter qu'elle est cependant souvent impossible à réaliser chez les patientes avec une IOP avérée.

La cryoconservation de tissu ovarien représente la seule technique offrant la possibilité d'une restitution des fonctions exocrines et endocrines de l'ovaire. Elle requiert le prélèvement de tout ou d'une partie d'un ovaire, le plus souvent par cœlioscopie. La congélation de fragments ovariens est une technique fiable en termes de survie folliculaire. Le prélèvement doit être réalisé de préférence avant tout traitement anticancéreux systémique. La greffe peut se faire en site orthotopique (dans le pelvis : ovaire restant, ligament large près de la fossette ovarienne) ou hétérotopique (tissu sous-cutané de l'avant-bras ou de la paroi abdominale). À ce jour, dans la littérature, plus d'une centaine de grossesses obtenues après transplantation de tissu ovarien congelé ont été rapportées, quasi exclusivement après une greffe orthotopique (40). Le risque de réintroduction de cellules malignes lors de la greffe dépend tout particulièrement du type de cancer. Le taux de succès des greffes dépend directement de la densité folliculaire initiale, ce qui limite ses indications dans l'IOP.

L'amélioration des techniques visant notamment à limiter l'apoptose folliculaire post décongélation de tissus à greffer constitueront sans doute une solution d'avenir. La cryoconservation de tissu ovarien est largement utilisée chez les jeunes filles prépubères chez lesquelles une stimulation par FSH n'est pas envisageable (40). Cette technique induit une altération de la réserve ovarienne et donc une diminution potentielle des chances de fertilité naturelle à l'issue du traitement. Les progrès réalisés ces dernières années ont entraîné une nette amélioration de la disponibilité et du taux de réussite des différentes méthodes de cryoconservation (47).

La cryopréservation ovocytaire offre une option pour la préservation de la fertilité chez les femmes qui doivent subir une chimiothérapie.

Chez les patientes jeunes, avec une réserve ovarienne normale voire importante, et qui vont débiter un traitement gonadotoxique, il est possible de réaliser une

stimulation ovarienne. Le but de cette stimulation est d'obtenir le maximum d'ovocytes en un cycle de stimulation ou deux stimulations ovariennes consécutives. Les modalités de stimulation ovarienne sont globalement identiques à celles utilisées pour les couples infertiles, indemnes de toute pathologie cancéreuse. Lorsqu'un nombre suffisant de follicules a atteint le seuil pré-ovulatoire le prélèvement ovocytaire est ensuite réalisé par ponction transvaginale échoguidée, sous anesthésie locale ou générale (40).

### PEC de l'infertilité dans le cadre d'IOP :

Un taux de FSH > 20 UI/L laisse présager d'un faible intérêt à stimuler. Si la FSH reste au-delà de cette valeur pendant plusieurs cycles, un prélèvement en cycle naturel peut être envisagé, en particulier chez des femmes de moins de 35 ans, avec un compte folliculaire antral normal. Cependant, il n'y a aucune garantie de grossesse car le nombre d'ovocytes vitrifiés nécessaires pour assurer des chances correctes de grossesse est parfois trop difficile à atteindre (40). La littérature, hors contexte d'oncofertilité, montre qu'avant 38 ans, il est nécessaire de cryoconserver quinze à vingt ovocytes pour avoir 70 à 80 % de chances d'obtenir une naissance vivante. Actuellement, aucun risque obstétrical et périnatal supplémentaire n'a été montré après utilisation de la technique de la vitrification ovocytaire

### PRP :

Ce processus qui a pour but d'obtenir une grossesse, chez les femmes souffrant d'IOP ou de baisse de la réserve ovarienne. Il se fait par l'injection non chirurgicale du PRP dans les ovaires par voie trans-vaginale et sous contrôle échographique après une légère sédation par un agent anesthésique. Le traitement par PRP peut se faire à tout moment du cycle, chez les femmes ayant un cycle normal ou instable.

L'appréciation de cette technique se fait un contrôle tous les mois et pendant 6 mois des hormones : hormone de stimulation folliculaire (FSH), hormone lutéinisante

(LH), hormone antimüllérienne (AMH) et estradiol : la preuve objective de la revitalisation des ovaires est l'augmentation de l'AMH, et la réduction de : la LH et la FSH. Les risques de cette procédure sont minimes et définis par une gêne ou douleur, une fièvre et des saignements internes.

### Préservation de la fertilité dans différents cas de figure :

- Prémutation de *FMR1* (11)

Dans cette situation, l'autoconservation ovocytaire après stimulation ovarienne doit, si possible, être proposée. Plusieurs cycles sont en général réalisés afin de collecter un nombre « suffisant » d'ovocytes. Le diagnostic préimplantatoire peut être proposé mais, il est souvent difficile à réaliser car les patientes ont un nombre limité d'ovocytes lors de la stimulation.

- Insuffisance ovarienne prématurée post-cancer (40).

Une prise en charge en gynécologie/en médecine de la reproduction/en endocrinologie est recommandée pour les femmes post-pubères traitées par une chimiothérapie potentiellement gonadotoxique et/ou une irradiation ovarienne (avis d'experts/pas de recherche documentaire) (64). Une technique de PF doit être proposée avant la mise en place de la chimiothérapie (66).

Si la PF n'est finalement pas réalisée, un suivi endocrinologique au moment de la puberté (vers 11 ans) ainsi qu'un bilan de la réserve ovarienne entre 15 ans et l'âge adulte doivent être réalisés afin d'évaluer le pronostic de fertilité spontané. S'il est altéré, une cryoconservation ovocytaire doit être proposée à la patiente (66).

- Maladies auto-immunes

En dehors des cas de traitement à haut risque de gonadotoxicité, où l'indication de PF est reconnue, il n'existe pas de recommandations de PF en présence de maladies auto-immunes. La vitrification d'ovocytes ou d'embryons après stimulation ovarienne

est une possibilité si l'on dispose de deux à trois semaines avant le début du traitement(40).Cependant,dans certains cas,comme un lupus actif avec un syndrome des antiphospholipides associé, la stimulation ovarienne peut être contre-indiquée en raison du risque accru de complications thromboemboliques. La cryoconservation de tissu ovarien peut plus rarement se discuter,en particulier chez les femmes pré pubères(40).

- Chirurgies pelviennes répétées et ovaire unique

Les chirurgies pelviennes peuvent être à l'origine, notamment lorsqu'elles touchent les ovaires, d'une réduction du pool de follicules primordiaux.La particularité de ces situations est que l'altération de la réserve ovarienne reste strictement quantitative, par effet mécanique. La qualité ovocytaire n'est pas impactée. La stimulation ovarienne devra être discutée chez des patientes devant être réopérées, alors que leurs paramètres de statut folliculaire sont altérés. Elle pourra également être proposée préventivement, en cas de pathologie ovarienne susceptible de récidiver. Encas de stimulation ovarienne irréalisable, des autoconservations ovocytaires en cycle semi-naturel pourront être discutées. Les patientes avec ovaire unique constituent un cas particulier(40).

### 7.2 Réversibilité éventuelle de l'IOP

Lorsque l'IOP est diagnostiquée et en cas de projet parental, les patientes sont orientées, si elles le souhaitent, vers une prise en charge en PMA pour une fécondation *in vitro* avec don d'ovocyte (37).Cependant, il est important d'informer les patientes que le pourcentage de grossesses naturelles chez les femmes avec une IOP est d'environ 4 à 6% des cas,en raison de la fluctuation potentielle du fonctionnement ovarien(37).

La reprise spontanée de la fonction ovarienne n'est pas un phénomène rare chez les patientes souffrant d'IOP (100). Jusqu'à 50% des patientes peuvent présenter un retour intermittent de la fonction ovarienne mais seulement 5 à 10% des femmes auront la possibilité de concevoir spontanément(47). Il n'existe pas à ce jour de marqueur pouvant prédire la probabilité d'une grossesse naturelle.

### 7.3 Le don d'ovocytes

À ce jour, la méthode de procréation médicalement assistée offrant le taux de réussite le plus élevé est la fécondation *in vitro* avec un recours à des ovocytes de donneuse. Cette technique offre un taux de naissances vivantes d'environ 30 à 40% par embryon transféré (52). Le don d'ovocytes est la première prise en charge à proposer chez les femmes atteintes d'IOP souhaitant une grossesse (51). Après quatre cycles, les taux cumulés de grossesses suite au don d'ovocytes peuvent atteindre 70 à 80% (52).

Le délai moyen pour obtenir des ovocytes en France est de 3 ans. Les informations peuvent être obtenues par les couples sur le site de l'Agence de Biomédecine (50). Il semble important, compte tenu du délai actuel de prise en charge, d'informer le plus précocement possible les patientes de ce type de prise en charge et du délai inhérent à la procédure.

L'adoption est une solution qu'il est possible de proposer aux patientes en cas d'échec, d'impossibilité ou de refus du don d'ovocytes. Dans de très rares cas, l'accueil d'embryon peut être proposé(44).

**Par ailleurs , dans notre contexte –notamment religieux– le don d'ovocytes n'est pas une option envisageable pour la prise en charge de l'infertilité quelque soit l'étiologie.**

## 7.4 Les techniques d'avenir

### 7.4.1 Activation folliculaire *in vitro* des petits follicules

La première description d'une activation folliculaire sur des fragments ovariens de femmes avec une IOP a été publiée par le groupe de Hsueh, en Californie (40)(101). Cette étude a montré la possibilité de promouvoir la croissance folliculaire sur des fragments d'ovaires. En effet, après congélation de fragments ovariens puis traitement par un inhibiteur de la voie Hippo et un activateur de la voie Akt *in vitro*, la croissance de follicules, issus des fragments ovariens traités a pu avoir lieu. Une autogreffe de ces fragments ovariens a été réalisée. Les ovocytes matures ont été utilisés lors d'une technique de fécondation *in vitro*. Après le transfert de l'embryon, une première naissance a eu lieu. Depuis, quelques naissances supplémentaires ont été rapportées en Chine.

### 7.4.2 Cellules souches ou ovaires *in vitro*

Plusieurs études ont rapporté différentes stratégies pour isoler, cultiver ces cellules souches afin de les différencier en ovocytes puis les réintroduire dans un environnement somatique ovarien. Des études chez les rongeurs ont permis de produire une descendance. Récemment, l'utilisation de différents types de cellules souches pour le traitement de l'IOP a été rapportée, une seule grossesse clinique a été obtenue chez une femme atteinte d'IOP après la transplantation de cellules souches mésenchymateuses de cordon sur un support de collagène (collagène/cellule souche mésenchymateuse du cordon ombilical) (102). Ces résultats sont préliminaires et il n'existe, à ce jour, aucun consensus sur l'existence et l'origine de ces cellules souches ovariennes.

Dans un avenir plus lointain, il sera peut-être possible d'avoir recours à des ovaires *in vitro*. Quelques équipes américaines et belges ont réussi à réaliser des

ovaires *in vitro* chez le rongeur et à obtenir des portées (103).

### 7.4.3 Traitement médicaux/moléculaires

Récemment, un nouveau mécanisme d'appauvrissement folliculaire induit par la chimiothérapie, appelé "effet de burn-out", a été proposé. Selon cette théorie, les agents de chimiothérapies peuvent conduire à une croissance massive de follicules dormants qui sont ensuite détruits. L'AMH étant l'un des facteurs régulant le recrutement des follicules primordiaux dans la réserve ovarienne, une administration recombinante d'AMH associée à une chimiothérapie pourrait limiter la déplétion des follicules, ce qui représente une option prometteuse pour préserver la fertilité des femmes atteintes de cancer (104)(105).

## 8.Accompagnement des patientes

### 8.1 Prise en charge et suivi psychologique

Établir un diagnostic précoce d'IOP et proposer un traitement approprié peuvent souvent réduire ou prévenir les séquelles à long terme de cette pathologie. Il est recommandé de fournir un soutien psychologique afin de minimiser les répercussions de ce diagnostic sur la qualité de vie (49).

Les femmes souffrant d'IOP ont plus de difficultés sur le plan de la santé physique et psychologique (44). Il est indiqué de leur proposer un soutien psychosocial afin de minimiser les répercussions de ce diagnostic sur leur qualité de vie (106). Ces patientes doivent être motivées et rassurées quant à l'importance du THS. Elles doivent être soutenues dans leur potentiel désir de grossesse(49).

Il est nécessaire de prendre en compte une possible altération de l'image de soi et un trouble des fonctions sexuelles. Il est connu que les troubles de la sexualité chez les femmes atteintes d'IOP détériorent leur qualité de vie, sans lien avec la présence d'autres pathologies chroniques. Étant donné que l'IOP liée au cancer et les facteurs

psychosociaux interagissent pour créer des problèmes sexuels, les programmes d'intervention peuvent obtenir de meilleurs résultats s'ils combinent des stratégies médicales et psychologiques(107).

Il a été démontré que les patientes atteintes d'IOP présentaient davantage d'anxiété, de dépression, d'hostilité, de sensibilité et de détresse psychologique, ainsi qu'une diminution du bien-être général, de l'estime de soi, par rapport aux femmes non atteintes d'IOP (47).

La fertilité et la santé osseuse représentent les principales préoccupations, suivies du bien-être émotionnel. La libido et la sécheresse vaginale étaient perçues comme les principaux effets à long terme par 79% des femmes. Internet était leur principale source d'information (108).La majorité des femmes ont demandé plus d'informations ciblant les femmes jeunes et 49% ont demandé un soutien psychologique(108).Le soutien psychologique est donc crucial dans la gestion de l'IOP et les patientes doivent être adressées à un psychologue et recevoir des conseils concernant les groupes de soutien aux patients (47).

Une étude réalisée par Singer et al. a montré que, sur une cohorte de 220 femmes avec une IOP, la majorité des femmes ont estimé qu'elles avaient reçu des informations inadéquates ; 53% ne connaissaient pas la cause de l'IOP, 30% avaient obtenu un diagnostic dans les 6 mois et le diagnostic pour 22% d'entre elles avait mis jusqu'à 3ans pour être établi (108).

### 8.2 Éducation thérapeutique de la patiente

Une approche multidimensionnelle devrait être adoptée incluant l'initiation et la gestion d'un traitement hormonal substitutif et la gestion de la contraception ou de la

fertilité, ainsi qu'un soutien psychosocial, un suivi annuel pour évaluer la fonction thyroïdienne, la fonction surrénalienne et la prise en charge gynécologique (44).

Un suivi à long terme est approprié et il incombe au praticien qui gère le THS à long terme de le réévaluer régulièrement, parallèlement à un examen du risque médical à long terme. Il est également important que cette prise en charge soit entreprise en collaboration avec des experts en fertilité. Une information sur les futures chances de grossesse naturelle et les options de prise en charge de l'infertilité sont nécessaires. Une prise en charge psychologique est le plus souvent souhaitable car des options, comme le don d'ovocytes, peuvent avoir une incidence sur la façon dont une jeune femme aborde ses relations futures et sa capacité à être en couple sur le long terme (39).

## CONCLUSION

L'IOP est définie par la survenue précoce de l'épuisement de la fonction ovarienne. Elle concerne environ 1 % des femmes à l'âge de 40 ans. Il s'agit

donc d'un diagnostic rare hors contexte médical de chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie ovarienne, mais non exceptionnel. La symptomatologie

clinique diffère selon qu'il y ait eu ou non initialement un fonctionnement ovarien avec une impregnation œstrogénique suffisante pour déclencher la puberté. En postpubertaire, la symptomatologie est tout à fait identique à celle observée au cours d'une ménopause, à savoir une amenorrhée associée à une élévation

de la FSH (> 25 UI/l à 2 reprises) avec une chute œstrogénique. L'IOP représente entre 4 et 18 % des causes des amenorrhées primaires et de 10 à 28 % de celles des amenorrhées secondaires.

Nous le verrons, le bilan étiologique est limité, souvent peu concluant mais mérite d'être entrepris afin d'éliminer une dysgénésie gonadique, des mutations FMR1 ou une maladie auto-immune.

Des lors, la prise en charge est symptomatique et se limite essentiellement à la mise en route d'un THS pour éviter les complications à long terme de la carence œstrogénique et à la discussion des alternatives en matière de procréation dominées actuellement par le don d'ovocytes – qui ne peut avoir lieu dans notre contexte religieux et éthique.

## ANNEXE 1 : FICHE D'EXPLOITATION IOP

### Fiche d'exploitation

#### Insuffisance ovarienne prématurée

##### Identité:

- Nom et prénom
- IP
- Age
- Origine
- Profession
- Tel

##### Antécédents personnels:

- Pathologie tumorale ?? chimiottt ?? radiottt ?? (traitement reçu en chimiottt)
- 

| Risque élevé     | Risque modéré | Risque faible  |
|------------------|---------------|----------------|
| Cyclophosphamide | Cisplatine    | Vincristine    |
| Ifosfamide       | Carboplatine  | Méthotrexate   |
| Chlorméthine     | Doxorubicine  | Dactinomycine  |
| Busulfan         | Vinblastine   | Bléomycine     |
| Melphalan        |               | Mercaptopurine |
| Procarbazine     |               |                |
| Chlorambucil     |               |                |

*D'après Wallace [5].*

- Pathologies auto-immunes :
  - Diabète type 1, maladie thyroïdienne , insuffisance surrénalienne, maladie de Crhon, Lupus , myasthénie,polyarthriterhumatoide
- Maladies génétiques documentées

| Autosomiques                   | Liées à l'X, syndromiques | Non syndromiques                       |
|--------------------------------|---------------------------|--|
| BPES (FOXL2)                   |                           |  |
| Récepteurs des gonadotrophines | Syndrome de Turner        |  |
| Syndrome APECED                | Gonadotrophines           | FMR1 FMR2                              |
| Syndrome de Perrault           | Inhibine ?                | BMP15                                  |
| Ataxie-télangiectasie          | GDF9                      | Anomalies de structure du chromosome X |
| Galactosémie                   | NOBOX                     |  |
| Déficits enzymatiques          | FOXO3a                    |  |

- Notion de chirurgie des paupières (faisant évoquer un BPES : blépharophimosis-épicanthus *inversus*)

### Antécédents personnels GO :

- Menarche : Age des premières ménarches  
Régularité du cycle menstruel et durée  
Notion de prise de contraception (type et durée)
- Si aménorrhée : primaire ou secondaire ?
- Notion de chirurgie pelvienne (à préciser : type – notion de bilatéralité) :

### Antécédents Familiaux :

- Notion de problème similaire dans la famille ou de ménopause précoce ( Age : ) (retard pubertaire , maladies auto-immunes , maladies génétiques, troubles de la différenciation sexuelle , infertilité ..) :
- Notion de retard mental chez les garçons de la famille

### Motif de consultation :

- Impubérisme
- Aménorrhée :
- Spanioménorrhée
- Infertilité

-Autres :

## Examen clinique : (dysmorphie ,retardpubéritable,signe d'hypo oestrogénie)

- Examen general : TA , Taille : , dysmorphie

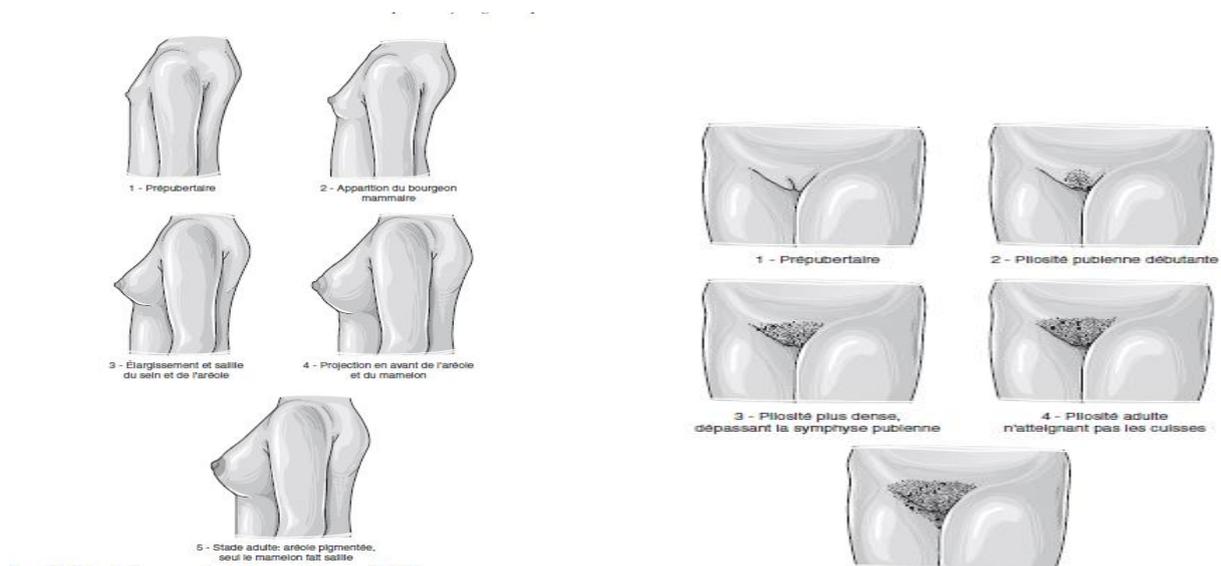
Retard de croissance

Modifications cutaneo-phanériennes : erytheme de la tete et du cou-  
mélanodermie

- Signes fonctionnels : signes du climatere comme une instabilite vasomotrice (bouffees de chaleur, transpiration excessive surtout la nuit), une modification de l'humeur (anxiete,depression, irritabilite, une diminution de la libido , dyspareunie) :

le risque d'incontinence urinaire d'effort, d'infections urinaires recidivantes, de dysurie et de mictions imperieuses.

- Examen gynécologique : développement pubertaire :



- Modifications des muqueuses : secheresse vaginale (notion se dyspareunie)
- Speculum : trophicité vaginale
- Examen cardiovasculaire et le reste de l'examen clinique :

Examens complémentaires :

Dg positif :

→ Bilan biologique :

FSH                      LH                      Oestradiol                      AMH

→ Echographie pelvienne (j3) :

Utérus

Myomètre

Endomètre

|                 |        |     |
|-----------------|--------|-----|
| Ovaires : droit | Taille | CFA |
| Gauche          | Taille | CFA |

Dg étiologique :

→ Caryotype

→ Recherche de maladies auto-immunes : GAJ , TSHus

→ Autres

Prise en charge thérapeutique :

Traitement hormonal substitutif :

Prise en charge de l'infertilité:

Prise en charge psychologique (dépression , sexualité ... ??):

Conseil génétique (si anomalies chromosomique ou génétique):

- Risque de récurrence

- Enquête familiale si mutation du gene FMr1

- Risque de transmission si mutation complète

## Références

- (1) Beck–Peccoz, P. and L. Persani, *Premature ovarian failure*. Orphanet J Rare Dis, 2006. 1: p. 9.
- (2) Christin–Maitre, S., et al., [*Premature ovarian failure*]. Ann Endocrinol (Paris), 2006. 67(6): p. 557–66.
- (3) ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31: 926–937.
- (4) Wallace, W.H. and T.W. Kelsey, *Human ovarian reserve from conception to the menopause*. PLoS One, 2010. 5(1): p. e8772.
- (5) Bancsi, L.F., et al., *Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve*. Fertil Steril, 2002. 77(2): p. 328–36.
- (6) Welt, C.K., *Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure*. Clin Endocrinol (Oxf), 2008. 68(4): p. 499–509.
- (7) Nelson, L.M., *Clinical practice. Primary ovarian insufficiency*. N Engl J Med, 2009. 360(6): p. 606–14.
- (8) Broekmans, F.J., M.R. Soules, and B.C. Fauser, *Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences*. Endocr Rev, 2009. 30(5): p. 465–93.
- (9) Lambalk, C.B., et al., *Testing ovarian reserve to predict age at menopause*. Maturitas, 2009. 63(4): p. 280–91.
- (10) Bouilly, J., et al., *Novel NOBOX loss-of-function mutations account for 6.2% of cases in a large primary ovarian insufficiency cohort*. Hum Mutat, 2011. 32(10): p. 1108–13.

- (11) Persani, L., R. Rossetti, and C. Cacciatore, *Genes involved in human premature ovarian failure*. J Mol Endocrinol, 2010. 45(5): p. 257–79.
- (12) Gleicher, N., A. Weghofer, and D.H. Barad, *Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging*. Reprod Biol Endocrinol, 2011. 9: p. 23.
- (13) Faddy, M.J. and R.G. Gosden, *A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women*. Hum Reprod, 1996. 11(7): p. 1484–6.
- (14) Nikolaou, D. and A. Templeton, *Early ovarian ageing*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004. 113(2): p. 126–33.
- (15) Nikolaou, D., et al., *Is there a link between an extremely poor response to ovarian hyperstimulation and early ovarian failure?* Hum Reprod, 2002. 17(4): p. 1106–11.
- (16) Nikolaou, D. and A. Templeton, *Early ovarian ageing: a hypothesis. Detection and clinical relevance*. Hum Reprod, 2003. 18(6): p. 1137–9.
- (17) Toner, J.P., *Age = egg quality, FSH level = egg quantity*. Fertil Steril, 2003. 79(3): p.491.
- (18) Bancsi, L.F., et al., *Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis*. Fertil Steril, 2003. 79(5): p. 1091–100.
- (19) Aubriot, F.X. and C. Chapron, *[FSH and IVF management: the best and worst case scenarios]*. Gynecol Obstet Fertil, 2008. 36(6): p. 636–40.
- (20) Broekmans, F.J., et al., *A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome*. Hum Reprod Update, 2006. 12(6): p. 685–718.68
- (21) Scheffer, G.J., et al., *Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility*. Fertil Steril, 1999. 72(5): p. 845–51.

- (22) Scheffer, G.J., et al., *Quantitative transvaginal two- and three-dimensional sonography of the ovaries: reproducibility of antral follicle counts*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002. 20(3): p. 270–5.
- (23) Sowers, M.R., et al., *Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(9): p. 3478–83.
- (24) Fanchin, R., et al., *Serum anti-Mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation*. *Hum Reprod*, 2003. 18(2): p. 328–32.
- (25) Fraisse, T., et al., *Undetectable serum anti-Mullerian hormone levels and occurrence of ongoing pregnancy*. *Fertil Steril*, 2008. 89(3): p. 723 e9–11.
- (26) Barad, D.H., A. Weghofer, and N. Gleicher, *Comparing anti-Mullerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function*. *Fertil Steril*, 2009. 91(4 Suppl): p. 1553–5.
- (27) Gleicher, N., A. Weghofer, and D.H. Barad, *Discordances between follicle stimulating hormone (FSH) and anti-Mullerian hormone (AMH) in female infertility*. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010. 8: p. 64.
- (28) Grzegorzczuk-Martin, V., et al., *[Low circulating anti-Mullerian hormone and normal follicle stimulating hormone levels: which prognosis in an IVF program?]*. *Gynecol Obstet Fertil*, 2012. 40(7–8): p. 411–8.
- (29) Gleicher, N., et al., *Do etiologies of premature ovarian aging (POA) mimic those of premature ovarian failure (POF)?* *Hum Reprod*, 2009. 24(10): p. 2395–400.

- (30) Harel, S., C. Ferme, and C. Poirot, *Management of fertility in patients treated for Hodgkin lymphoma*. Haematologica, 2011.
- (31) Braham R., e.a., *Insuffisance ovarienne prématurée*. Elsevier Masson, 2009. 147–A–40.
- (32) Vujovic, S., et al., *EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure*. Maturitas, 2010. 67(1): p. 91–3.
- (33) Marozzi, A., et al., *Association between idiopathic premature ovarian failure and fragile X premutation*. Hum Reprod, 2000. 15(1): p. 197–202.
- (34) Christin–Maitre, S., et al., [*Premature ovarian failure*]. Ann Endocrinol (Paris), 2006. 67(6): p. 557–66.
- (35) Barbarino–Monnier, P., [*From pathological diagnosis to ovulation induction. The case of ovarian insufficiency*]. Gynecol Obstet Fertil, 2001. 29(1): p. 39–48.
- (36) Goswami, D. and G.S. Conway, *Premature ovarian failure*. Hum Reprod Update, 2005. 11(4): p. 391–410.
- (37) Christin–Maitre S. L'insuffisance ovarienne prématurée et la diminution de la réserve ovarienne : quelles sont les différences ? Médecine de la reproduction 2017;19:7.
- (38) ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod 2016; 31: 926–37
- (39) Stewart J. Premature ovarian insufficiency is a lifelong condition. Clin Endocrinol. 2017;86(2):168–9.
- (40) Comtet M, Seroka A, Benard J, Sonigo C, Grynberg M. Quand et comment préserver la fertilité d'une femme avec une insuffisance ovarienne prématurée potentielle ? Médecine de la reproduction 2017;19:11.

- (41) Pastore LM, Christianson MS, Stelling J, Kearns WG, Segars JH. Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(1):17–23.
- (42) Haller–Kikkatalo K, Uibo R, Kurg A, Salumets A. The prevalence and phenotypic characteristics of spontaneous premature ovarian failure: a general population registry–based study. *Hum Reprod.* 2015;30(5):1229–38.
- (43) Huhtaniemi I, Hovatta O, La Marca A, Livera G, Monniaux D, Persani L, et al. Advances in the Molecular Pathophysiology, Genetics, and Treatment of Primary Ovarian Insufficiency. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(6):400–19.
- (44) Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. *Int J Womens Health.* 2014;6:235–43.
- (45) Eskenazi S, Bernard V, Christin–Maitre S. Insuffisance ovarienne prématurée : les traitements hormonaux substitutifs. *Médecine de la reproduction* 2017;19:9.
- (46) Bachelot A, Nicolas C, Bidet M, Dulon J, Leban M, Golmard JL, et al. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clinical Endocrinol.* 2017;86(2):223–8.
- (47) Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond).* 2015;11(2):169–82.
- (48) Sadrzadeh S, Painter RC, van Kasteren YM, Braat DDM, Lambalk CB. Premature ovarian insufficiency and perinatal parameters: A retrospective case–control study. *Maturitas.* 2017;96:72–6.
- (49) Newson LR, Lewis R. Premature ovarian insufficiency: why is it not being diagnosed enough in primary care? *Br J Gen Practice.* 2018;68(667):83–83.
- (50) Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, Bladh M, Sydsjö G. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Womens Health*

2018; 18: 175

(51) Maclaran K, Horner E, Panay N. Premature ovarian failure: long-term sequelae. *Menopause International*. 2010;16(1):38–41.

(52) Podfigurna–Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, Smolarczyk R, Katulski K, Czajkowski K, et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(9):983–90

(53) Ates S, Yesil G, Sevket O, Molla T, Yildiz S. Comparison of metabolic profile and abdominal fat distribution between karyotypically normal women with premature ovarian insufficiency and age matched controls. *Maturitas*. 2014;79(3):306–10.

(54) Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A, on behalf of the collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prevent Cardiol*. 2016;23(2):178–86.

(55) Bakhsh H, Dei M, Bucciantini S, Balzi D, Bruni V. Premature ovarian insufficiency in young girls: repercussions on uterine volume and bone mineral density. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(1):65–9.

(56) Cameron–Pimblett A, Davies MC, Burt E, Talaulikar VS, La Rosa C, King TFJ, et al. Effects of Estrogen Therapies on Outcomes in Turner Syndrome: Assessment of Induction of Puberty and Adult Estrogen Use. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2820–6.

(57) Hickman LC, Llarena NC, Valentine LN, Liu X, Falcone T. Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of the potential role for gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(4):571–81.

- (58) Hyon C, Dodé C. Du caryotype au gène : quelles analyses génétiques faire en cas d'insuffisance ovarienne prématurée en 2017 ? *Médecine de la reproduction* 2017;19:10.
- (59) Bachelot A, Rouxel A, Massin N, Dulon J, Courtillot C, Matuchansky C, et al. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):179–87.
- (60) Jiao X, Zhang H, Ke H, Zhang J, Cheng L, Liu Y, et al. Premature Ovarian Insufficiency: Phenotypic Characterization Within Different Etiologies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2281–90.
- (61) Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature Ovarian Insufficiency – an update on recent advances in understanding and management. *F1000Research*. 2017;6:2069.
- (62) Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):666–82.
- (63) Mohamed AA, Al-Hussaini TK, Fathalla MM, Shamy TTE, Abdelaal II, Amer SA. The impact of excision of benign nonendometriotic ovarian cysts on ovarian reserve: a systematic review. *Am J Obst Gynecol*. 2016;215(2):169–76.
- (64) van Dorp W, Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, van den Heuvel-Eibrink MM, van den Berg MH, et al. Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol*. 2016;34(28):3440–50.
- (65) Chemaitilly W, Li Z, Krasin MJ, Brooke RJ, Wilson CL, Green DM, et al. Premature Ovarian Insufficiency in Childhood Cancer Survivors: A Report From the St. Jude Lifetime Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2242–50.

(66) Bertrand–Delepine J, Decanter C, Geoffroy R Les insuffisances ovariennes prématurées secondaires à la chimiothérapie quelles molécules quels mécanismes *Médecine de la reproduction* 2017; 19: 29–38

(67) Meiorow D. Reproduction post–chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol.* 2000;169(1–2):123–31.

(68) Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF, et al. Early menopause in long–term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(3):788–93.

(69) van der Kaaij MAE, Heutte N, Meijnders P, Abeillard–Lemoisson E, Spina M, Moser EC, et al. Premature ovarian failure and fertility in long–term survivors of Hodgkin’s lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte Cohort Study. *J Clin Oncol.* 20 janv 2012;30(3):291–9.

(70) Wallace WH, Shalet SM, Crowne EC, Morris–Jones PH, Gattamaneni HR, Price DA. Gonadal dysfunction due to cis–platinum. *Med Pediatr Oncol.* 1989;17(5):409–13.

(71) Marci R, Mallozzi M, Di Benedetto L, Schimberni M, Mossa S, Soave I, et al. Radiations and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):112.

(72) Gubbala K, Lajos A, Gallos I, Pathiraja P, Haldar K, Ind T. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta–analysis. *J Ovarian Research.* 2014;7(1):69.

(73) Hoekman EJ, Broeders EABJ, Louwe LA, Nout RA, Jansen FW, de Kroon CD. Ovarian function after ovarian transposition and additional pelvic radiotherapy: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(8):1328–40.

(74) Meiorow D, Lewis H, Nugent D, Epstein M. Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and

proposed accurate investigative tool. *Hum Reprod.* 1999;14(7):1903–7.

(75) Sheikhsari G, Aghebati–Maleki L, Nouri M, Jadidi–Niaragh F, Yousefi M. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy. *Biomed Pharmacol.* juin 2018;102:254–62.

(76) Béranger R, Hoffmann P, Christin–Maitre S, Bonnetterre V. Occupational exposures to chemicals as a possible etiology in premature ovarian failure: a critical analysis of the literature. *Reprod Toxicol.* 2012;33(3):269–79.

(77) Gallicchio L, Miller S, Greene T, Zacur H, Flaws JA. Premature ovarian failure among hairdressers. *Hum Reprod* 2009;24(10):2636–41.

(78) Tšuiiko O, Nõukas M, Žilina O, Hensen K, Tapanainen JS, Mägi R, et al. Copy number variation analysis detects novel candidate genes involved in follicular growth and oocyte maturation in a cohort of premature ovarian failure cases. *Hum Reprod.* 2016;31(8):1913–25.

(79) Sheikhsari G, Aghebati–Maleki L, Nouri M, Jadidi–Niaragh F, Yousefi M. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy. *Biomed Pharmacol.* juin 2018;102:254–62.

(80) Ziegler A, Jonard L, Lerat J, Marlin S. Les insuffisances ovariennes prématurées avec surdité, syndrome de Perrault. *Médecine de la reproduction* 2017;19:8.

(81) Bachelot A. Les insuffisances ovariennes prématurées d'origine auto–immune. *Médecine de la reproduction* 2017;19:5.

(82) Janse F, Knauff EAH, Niermeijer MF, Eijkemans MJ, Laven JSE, Lambalk CB, et al. Similar phenotype characteristics comparing familial and sporadic premature ovarian failure. *Menopause.* 2010;17(4):758–65.

(83) Hamoda H. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency.

Post Reproductive Health. 2017;23(1):22–35.

(84) Braham R, Hidar S, Chaieb M, Trimeche S, Zaouali M, Lakhal B, et al. [Place of pelvic ultrasonography using transabdominal technique in the investigation of premature ovarian failure]. *Ann Endocrinol* 2010;71(4):286–90.

(85) Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature Ovarian Insufficiency – an update on recent advances in understanding and management. *F1000Research*. 2017;6:2069.

(86) Gelbaya T, Vitthala S, Nardo L, Seif M. Optimizing hormone therapy for future reproductive performance in women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(1):1–7.

(87) Matthews D, Bath L, Högler W, Mason A, Smyth A, Skae M. Hormone supplementation for pubertal induction in girls. *Arch Dis Child*. 2017;102(10):975–80.

(88) Ankarberg–Lindgren C, Kriström B, Norjavaara E. Physiological Estrogen Replacement Therapy for Puberty Induction in Girls: A Clinical Observational Study. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(4):239–44.

(89) Mital M, Savvas M, Narvekar N, Panay N et al. A cross sectional national questionnaire survey assessing the clinical attitudes of members of the British Menopause Society to the management of premature ovarian insufficiency *Post Reprod Health* 2014; 20: 90–7

(90) Soman M, Huang L–C, Cai W–H, Xu J–B, Chen J–Y, He R–K, et al. Serum androgen profiles in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2019;26(1):78–93.

(91) Orshan SA, Ventura JL, Covington SN, Vanderhoof VH, Troendle JF, Nelson LM. Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women. *Fertil Steril* 2009;92(2):688–93.

- (92) Wong QHY, Yeung TWY, Yung SSF, Ko JKY, Li HWR, Ng EHY. The effect of 12-month dehydroepiandrosterone supplementation on the menstrual pattern, ovarian reserve markers, and safety profile in women with premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet* 2018;35(5):857–62.
- (93) Chen Y, Fang Y, Yang J, Wang F, Wang Y, Yang L. Effect of Acupuncture on Premature Ovarian Failure: A Pilot Study. *Evidence-Based Complement Altern Med*. 2014;2014:1–6.
- (94) van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet*. 1996;347(9003):714–8.
- (95) Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3907–13.
- (96) Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: Insights from basic science and clinical studies. *Endocr Rev*. 2006;27(6):575–605.
- (97) Christ JP, Gunning MN, Palla G, Eijkemans MJC, Lambalk CB, Laven JSE, et al. Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2018;109(4):594–600.e1.
- (98) Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1588–99.
- (99) Bachelot A, Nicolas C, Gricourt S, Dulon J, Leban M, Golmard JL, et al. Poor Compliance to Hormone Therapy and Decreased Bone Mineral Density in Women with Premature Ovarian Insufficiency. *PLOS ONE*. 2016;11(12):e0164638.

- (100) Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Golmard JL, Gricourt S, Dulon J, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3864–72.
- (101) Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(43):17474–9.
- (102) Ding L, Yan G, Wang B, Xu L, Gu Y, Ru T, et al. Transplantation of UC–MSCs on collagen scaffold activates follicles in dormant ovaries of POF patients with long history of infertility. *Life Sciences.* 2018;61(12):1554–65.
- (103) Laronda MM, Rutz AL, Xiao S, Whelan KA, Duncan FE, Roth EW, et al. A bioprosthetic ovary created using 3D printed microporous scaffolds restores ovarian function in sterilized mice. *Nat Commun.* 2017;8:15261.
- (104) Sonigo C, Beau I, Binart N, Grynberg M. Anti–Müllerian Hormone in Fertility Preservation: Clinical and Therapeutic Applications. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2019;13:1179558119854755.
- (105) Sonigo C, Beau I, Binart N, Grynberg M. The Impact of Chemotherapy on the Ovaries: Molecular Aspects and the Prevention of Ovarian Damage. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21).
- (106) Benetti–Pinto CL, de Almeida DMB, Makuch MY. Quality of life in women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(9):645–9.
- (107) Schover LR. Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality, and fertility. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):753–8.
- (108) Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric* 2011;14(4):428–37.