



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

L'insuffisance ovarienne prématurée, mise à jour des connaissances et perspectives thérapeutiques : Une revue de la littérature

Présentée et soutenue publiquement le 20 avril 2023 à 16 heures
au Pôle Formation
par **Marie AYACH**

JURY

Président :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Asseseurs :

Madame le Docteur Camille GRYSOLE

Madame le Docteur Virginie SIMON

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

IOP : Insuffisance ovarienne prématurée

FSH : Follicule Stimulating Hormone

ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology

VEGF-A : Vascular Endothelial Growth Factor A

PTEN : Phosphatase and TENSine homolog

PI3K : Phosphatidyl inositol 3 kinase

PIP2 : Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate

PIP3 : Phosphatidylinositol-3,4,5-bisphosphate

FOXO3 : Forkhead Box O3

mTOR : mechanistic Target Of Rapamycin

GDF9 : Growth Differentiation Factor 9

BMP15 : Bone Morphogenetic Protein 15

AMH : Hormone antimüllérienne

IgG : Immunoglobulines G

NGS : New Generation Sequencing

WES : Whole Exome Sequencing

FXTAS : Fragile X Associated Tremor Ataxia

BPES : Blepharophimosis-Ptoxis-Epicanthus inversus Syndrome

IGF1 : Insuline-like Growth Factor 1

DMO : Densité minérale osseuse

AVC : Accident vasculaire cérébral

IMC : Indice de masse corporelle

HTA : Hypertension artérielle

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

BVM : Bouffées vasomotrices

THS : Traitement hormonal substitutif

COP : Contraception oestroprogestative

TVP : Thrombose veineuse profonde

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse

EE : Ethinylestradiol

FIV : Fécondation in vitro

ICSI : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde

DPN : Diagnostic prénatal

DPI : Diagnostic préimplantatoire

IVA : In vitro activation

ATP : Adénosine triphosphate

AUGMENT : Autonomous Germline Mitochondrial Energy Transfer

PRP : Plasma riche en plaquettes

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	3
I- INTRODUCTION	7
A. Définition	7
B. Epidémiologie.....	8
C. Physiopathologie.....	8
II- ETIOLOGIES DE L'IOP	12
A. Iatrogène.....	12
1. Chirurgie	12
2. Chimiothérapie et radiothérapie	12
3. Agents infectieux	13
4. Toxiques de l'environnement.....	14
B. Immunologique.....	14
1. Ovarite auto-immune	14
2. Polyendocrinopathies auto-immunes	15
3. Insuffisance surrénalienne lente (maladie d'Addison) et risque d'IOP auto-immune	16
4. Thyroïdite auto-immune (dite thyroïdite d'Hashimoto).....	17
C. Génétique.....	17
1. Chromosome X.....	18
1.1. Syndrome de Turner	18
1.2. Syndrome triple X.....	20
2. Prémutation du gène FMR-1	20
3. Autres causes monogéniques ou polygéniques d'IOP	21
4. Déficiences génétiques enzymatiques	22
4.1 Galactosémie	22
4.2. Déficit en aromatasase	23
D. Idiopathique	24
III- Diagnostic de l'IOP	25
A. Diagnostic positif.....	25
B. Diagnostic étiologique	25
C. Examens complémentaires.....	26
IV- Complications de l'IOP	27
A. Impact de l'IOP sur le tissu osseux.....	28
B. Impact de l'IOP sur les risques métaboliques, cardio-vasculaires et neuro-vasculaires... ..	29
C. Impact de l'IOP sur les fonctions neurocognitives et psychologiques.....	30
D. Impact de l'IOP sur la fonction sexuelle.....	31
E. Impact de l'IOP sur la fertilité	32
V- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	33
A. Les traitements hormonaux substitutifs (THS).....	33
1. Quelle substitution hormonale proposer ?	34
2. Comment induire la puberté chez l'adolescente ?.....	34
B. La contraception oestroprogestative (COP).....	35
C. Alternatives thérapeutiques.....	37
1. Androgénothérapie	37
2. Estrogènes locaux	38
3. Traitements non hormonaux.....	38
4. Mesures adjuvantes	39
D. Quel traitement pour quelle patiente ?	40
E. Prise en charge de l'infertilité	41
1. Don d'ovocyte et accueil d'embryon.....	41
2. Vitrification d'ovocytes ou d'embryons	41

3. Préservation de cortex ovarien	42
4. Risques obstétricaux	42
VI- PERSPECTIVES	43
A. Activation ovocytaire in vitro (IVA: In Vitro Activation)	44
1. Définition.....	44
2. Drug-free IVA.....	44
3. Intérêt et limites	45
B. Activation et transfert mitochondrial	46
1. La mitochondrie	46
2. Thérapie de transfert mitochondrial	47
2.1. Transfert de mitochondries hétérologues.....	47
2.2. Transfert de mitochondries autologues	48
3. Activation mitochondriale.....	48
3.1. Coenzyme Q10	49
3.2. Resveratrol	49
3.3. Mélatonine	49
C. Thérapie par cellules souches	50
1. Origine des cellules souches.....	50
2. Ovogenèse in vitro.....	50
3. Bénéfices et limites.....	51
D. Injection intra ovarienne de plasma riche en plaquettes (PRP).....	52
E. Micro-ARN.....	54
REFERENCES	55

I- INTRODUCTION

A. Définition

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) se caractérise par une perte de la fonction ovarienne conduisant à un état d'hypoestrogénie chronique chez la femme âgée de moins de 40 ans. Ce syndrome fut décrit pour la première fois en 1942 par l'endocrinologue américain Fuller Albright (1).

Le diagnostic est réalisé chez une patiente présentant une aménorrhée durant quatre mois minimum associée à un dosage d'œstradiol bas et de FSH (Follicule Stimulating Hormone) supérieur à 25 UI/L selon les recommandations de l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) (2). Ce seuil n'est toutefois pas consensuel car d'autres sociétés scientifiques utilisent un seuil de FSH à 40 UI/L (1).

L'IOP ne doit pas être confondue avec la ménopause, qui est un état physiologique de la femme, caractérisée par une interruption de la fonction reproductive vers l'âge moyen de 51 ans. Il existe une grande variabilité interindividuelle concernant l'apparition de la ménopause (intervalle estimé entre 40 et 60 ans) (1). Le terme de « ménopause précoce » était autrefois employé pour désigner l'IOP. Il est aujourd'hui à proscrire car il semble peu opportun d'utiliser le terme de ménopause qui laisserait suggérer que l'IOP serait simplement une forme « précoce » d'un processus physiologique alors qu'il s'agit d'une réelle pathologie.

Il ne faut pas confondre l'IOP avec la baisse ou diminution de la réserve ovarienne : Cette dernière correspond simplement à la présence d'un « stock folliculaire » diminué de façon isolé, chez une femme présentant par ailleurs une fonction ovulatoire normale, sans élévation pathologique de la FSH et/ou de tableau de recrutement folliculaire cyclique précoce. La baisse de la réserve ovarienne, contrairement à l'IOP, n'est pas une cause d'infertilité. Plusieurs

études ont confirmé que la fertilité des femmes ayant une baisse de la réserve ovarienne est identique à celle des femmes ayant une réserve ovarienne normale (en ajustant sur l'âge des femmes) (3,4). De plus, il s'agit d'un événement physiologique lorsqu'il intervient autour de l'âge 40 ans. Les patientes ne présentent pas d'aménorrhée contrairement à l'IOP (5).

A. Epidémiologie

La prévalence de l'IOP est estimée à environ 1% dans la population générale (2). Elle se retrouve chez 0,1% des femmes de moins de 30 ans. Dans une récente méta-analyse réalisée en 2019, incluant 31 articles publiés entre 1980 et 2017, l'IOP concernait 3,7% des femmes (IC95% : 3,1-4,3) (6). Les critères d'inclusion des patientes n'étaient pas les ceux actuellement utilisés par l'ESHRE. Cependant, la fréquence de cette pathologie semble sous-estimée. Cela s'explique en partie par le nombre croissant de patientes présentant ce syndrome à distance de traitements oncologiques, leur survie s'améliorant grâce aux progrès thérapeutiques. L'IOP est également davantage diagnostiquée lors de la prise en charge de l'infertilité chez des femmes désirant une grossesse et consultant pour aménorrhée ou troubles du cycle sévères.

B. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'IOP font encore aujourd'hui l'objet de nombreuses études et certains aspects restent à élucider. Toutefois, de récentes publications contribuent à enrichir les connaissances disponibles dans ce domaine.

En dehors de toute pathologie, la réserve ovarienne représente le pool de follicules primordiaux d'une femme se formant dès le début de la vie intra-utérine. D'un point de vue embryologique, les cellules germinales sont issues de l'ectoderme qui migre vers les crêtes génitales vers la 5^{ème} semaine de vie intra-utérine. Les gonades indifférenciées sont alors

formées. Elles acquièrent ensuite un stock d'ovocytes par le phénomène de méiose. A 20 semaines, on compte 6 à 7 millions de follicules primordiaux. Ces derniers sont bloqués en méiose I. A la naissance, 1 million de follicules primordiaux sont présents dans les gonades. Le phénomène d'atrésie se poursuit avec 300 à 500 000 follicules dénombrés au moment de la puberté. On observe alors une reprise de la méiose marquant le début de la vie reproductive avec une variation interindividuelle importante de la réserve ovarienne (7).

D'un point de vue histologique, les follicules primordiaux sont formés par des ovocytes bloqués en prophase I de méiose (au stade diplotène) entourés de cellules mésenchymateuses gonadiques aplaties. Ils sont soumis à différents mécanismes autocrines, paracrines et biomécaniques du microenvironnement ovarien, pour se transformer en follicules primaires puis en follicules pré-antraux lors du processus de recrutement folliculaire initial. L'activation folliculaire (via des gènes à homéobox LHX8, NOBOX, FOXO3...) permet la croissance et la maturation folliculaire. Puis, sous l'influence des récepteurs à FSH activés sur les cellules de la granulosa, le follicule poursuit sa croissance vers le stade antral (8). Il mesure alors de 1 à 10 millimètres. Soit, il subit le phénomène d'atrésie. Soit, il est sélectionné afin de devenir le follicule pré ovulatoire et libérer ainsi un ovocyte en métaphase II sous l'influence du pic de LH (7).

Le microenvironnement ovarien est composé d'une matrice extracellulaire qui comprend l'albuginée, le stroma cortical et médullaire ainsi que la thèque interne et externe. Elle est principalement composée de collagène, de fibrilline, d'élastine et d'une riche vascularisation. En effet, lors du stade antral, le réseau vasculaire se développe sous l'influence de la FSH qui stimule la production de VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor A) (9). D'autre part, la production de stéroïdes sexuels par les cellules de la granulosa (gènes FOXL2 et NR5A1) soutient le développement folliculaire.

Les follicules sont donc soumis aux forces biomécaniques de leur environnement activant les voies de signalisation cellulaire de l'ovocyte et des cellules de la granulosa, nommées Hippo et Akt, impliquées dans la croissance et la maturation cellulaire. Dans un premier temps, dans le cortex ovarien dense et peu élastique, la voie de signalisation Hippo/PTEN (gène suppresseur de tumeur Phosphatase and TENsine homolog) inactive la voie Akt en la maintenant phosphorylée (9).

Lors du passage du cortex à la médullaire, plus élastique car moins riche en collagène et donc plus propice à la croissance folliculaire, sous l'influence de Hippo, YAP/TAZ (régulateurs transcriptionnels) sont intégrés dans le nucleus des cellules de la granulosa et entraînent une cascade de facteurs de croissance. Dans la granulosa, le ligand KIT est également libéré et se lie au récepteur tyrosine kinase de la membrane ovocytaire. Ce phénomène conduit à l'activation de la voie Akt via PI3K (phosphatidyl inositol 3 kinase) qui phosphoryle PIP2 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate) en PIP3 (phosphatidylinositol-3,4,5-bisphosphate). Puis, la protéine RAD51 est activée et les protéines FOXO3 (Forkhead Box O3) sortent du nucleus ovocytaire entraînant l'activation folliculaire. En parallèle, la voie mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin) est activée stimulant la croissance folliculaire (8,10).

Le pic pré-ovulatoire de LH (Hormone Lutéinisante) – et à moindre degré de FSH - conduit à la production de GDF9 (Growth Differentiation Factor 9, molécule appartenant à la famille de TGF β) et de BMP15 (Bone Morphogenetic Protein 15) permettant l'expansion du cumulus oophorus. Enfin, les cellules de la granulosa sécrètent de l'endothéline favorisant la contraction des cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux, la dégradation de la thèque, la libération du cumulus oophorus et l'ovulation par augmentation de la pression osmotique du liquide antral (9–11).

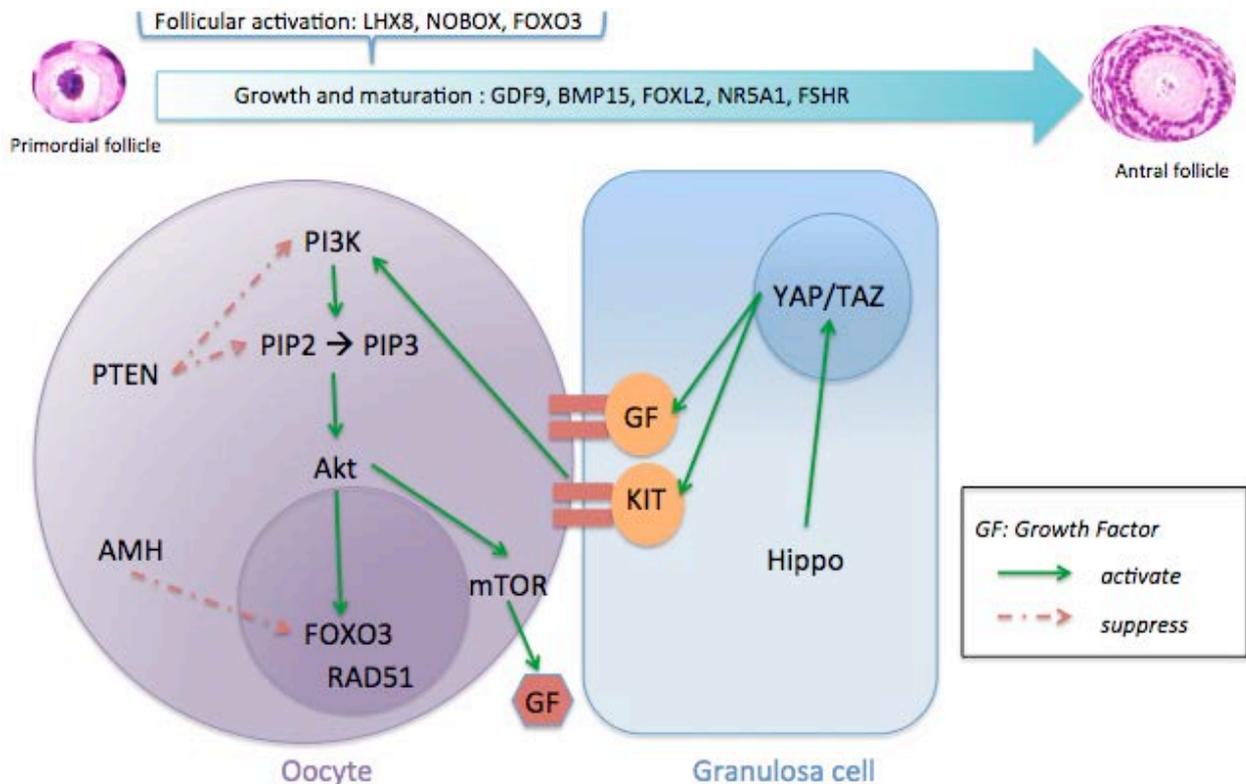


Figure 1 : Voies de signalisation cellulaires impliquées dans la maturation folliculaire et impactées en cas d'IOP (8,10)

Plusieurs hypothèses existent pour expliquer l'épuisement du pool folliculaire caractéristique de l'IOP. En effet, de nombreux gènes sont impliqués dans l'activation, la maturation et l'atresie folliculaire. Il peut donc s'agir d'un trouble de la folliculogenèse d'origine génétique avec une réduction du nombre de follicules primordiaux intervenant dès le début de la vie intra-utérine ou d'un phénomène d'atresie folliculaire accélérée par hyper-activation des voies de signalisation Hippo-Akt (9). L'IOP peut être également provoquée par des causes iatrogènes et des pathologies auto-immunes.

L'objectif de ce travail de recherche est, par une revue systématique de la littérature, de préciser les données récemment mises en évidence concernant l'IOP et la prise en charge de ses complications, notamment son impact sur la fertilité. Les nouvelles thérapeutiques expérimentales seront également détaillées.

II- ETIOLOGIES DE L'IOP

A. Iatrogène

1. Chirurgie

L'IOP peut être induite par toute chirurgie de l'ovaire, en particulier en cas d'ovariectomie dans un contexte tumoral mais également en cas d'ablation de kyste ovarien et de lors de la prise en charge chirurgicale de lésions d'endométriose (1). Le dosage de l'AMH peut-être utilisé afin d'évaluer la réserve ovarienne de la patiente avant le geste opératoire. Une préservation de la fertilité peut être proposée en amont de l'intervention en cas de risque d'atteinte bilatérale. L'IOP chirurgicale se caractérise par une interruption brutale de la fonction ovarienne et donc par une symptomatologie d'hypo-oestrogénie souvent importante.

2. Chimiothérapie et radiothérapie

Il s'agit des deux causes les plus fréquentes d'IOP acquises. L'atteinte ovarienne dépend des traitements, de leur dose, du type de cancer ainsi que de l'âge de la patiente (12). La chimiothérapie entraîne un déficit de maturation ovocytaire et une déplétion du pool de follicules primordiaux. Les agents alkylants sont les plus toxiques pour l'ovaire car ils agissent sans cibler la prolifération caractéristique des cellules tumorales. Ils impactent donc le pool de follicules primordiaux et les follicules en croissance. Ainsi, le taux d'AMH des patientes traitées par agents alkylants reste bas après l'arrêt du traitement. Au contraire, les agents non alkylants agissent essentiellement sur les follicules en croissance (pré-antraux et antraux). La réserve ovarienne est moins impactée à distance de l'arrêt de la chimiothérapie et le taux d'AMH augmente significativement 3 mois après la fin de la chimiothérapie (13). Il existe une

corrélation importante dose-effet du cyclophosphamide. Peu de données sont disponibles concernant le méthotrexate toutefois il semble moins impacter la fertilité (14).

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

Tableau 1 : Toxicité gonadique des traitements cytotoxiques selon Wallace et al. (15)

Les ovaires sont également très sensibles à la radiothérapie, la DL50 (la dose de radiation létale pour la moitié des follicules) est estimée à 2Gy (15). Il s'agit d'un risque dose dépendant mais le traitement est moins délétère lorsque la dose de rayons est fractionnée. Le risque d'atteinte de la réserve ovarienne est plus important en cas d'irradiation pelvienne ou abdominale mais il peut exister également quand les ovaires ne se trouvent pas dans le champ d'irradiation, en raison du phénomène de diffusion secondaire des rayonnements ionisants (14,16).

3. Agents infectieux

Le virus des oreillons est connu pour entrainer de rares cas d'ovarites conduisant encore plus rarement à l'IOP (1). D'autres virus ont récemment été mis en cause comme le VIH, le CMV ou le VZV (16). Cela pourrait s'expliquer par un effet direct du virus sur les ovaires conduisant à une inflammation chronique (17). D'autres pathologies infectieuses pourraient causer une atteinte ovarienne, comme par exemple la tuberculose, la shigellose ou la malaria, mais à ce jour les données de la littérature ne suffisent pas à les incriminer formellement.

4. Toxiques de l'environnement

De nombreuses études se sont penchées sur le lien entre les troubles de la fertilité, notamment l'IOP, et l'impact environnemental (18). Une publication datant de 2017 a pu démontrer l'impact d'agents polluants sur la réserve ovarienne entre autres les phtalates, le bisphénol, le tabac et différents pesticides (19). Les phtalates et le bisphénol ont un effet délétère sur la folliculogénèse dès la vie intra-utérine avec une déplétion du pool de follicules primordiaux. La réserve ovarienne diminue également en cas d'exposition à l'âge adulte. Le bisphénol a un effet estrogène-like impactant la stéroïdogénèse. Les phtalates entraînent une hyper-activation puis une déplétion folliculaire.

B. Immunologique

On estime qu'environ 20% des IOP sont d'origine auto-immune (20,21).

1. Ovarite auto-immune

Les anticorps anti-ovaire, preuve de l'existence d'une auto-immunité ovarienne, ont été identifiés pour la première fois en 1966. Ils s'avèrent toutefois peu spécifiques car ils ciblent d'autres tissus et peuvent être présents dans le sérum même en l'absence d'IOP. Aucune corrélation entre le taux d'auto-anticorps et la sévérité de l'atteinte ovarienne n'a pu être démontrée à ce jour (21).

Un grand nombre d'auto-anticorps sont impliqués notamment les anticorps anti- β FSH, anti-récepteurs des gonadotrophines, anti-zone pellucide, anti-cardiolipine et anti-nucléaire (21)... Les anticorps anti-cellules stéroïdiennes de type IgG (Immunoglobulines G) prennent pour cible le cortex surrénalien mais également les cellules de la thèque interne de l'ovaire. Les cellules

NK (Natural Killer), les lymphocytes et les macrophages infiltrent alors le follicule (22). S'ensuit une dégénérescence folliculaire avec une baisse de la production d'œstradiol et donc une augmentation du taux de FSH par le phénomène de rétrocontrôle. Le taux d'inhibine B reste normal ou augmenté car les cellules de la granulosa sont préservées, contrairement aux autres étiologies d'IOP. L' infiltrat inflammatoire péri vasculaire entraine la conservation du volume ovarien (21).

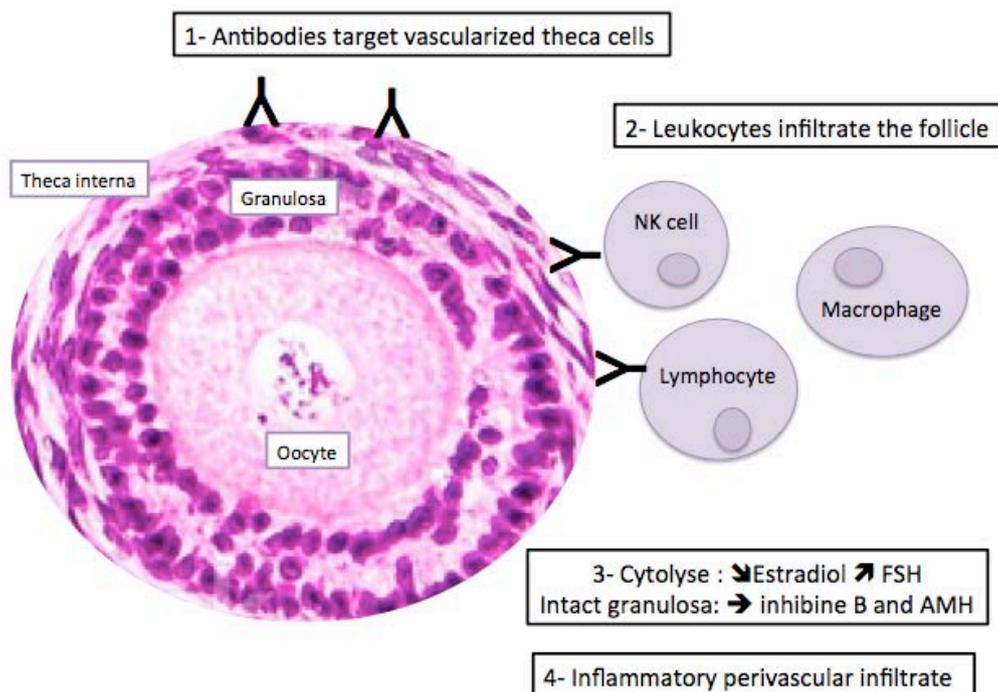


Figure 2 : Physiopathologie de l'ovarite auto-immune (22).

Il n'est pas recommandé de réaliser une recherche systématique des anticorps impliqués. Actuellement, il n'existe donc pas de marqueur sérique utilisable pour le diagnostic d'IOP auto-immune. Pourtant, il pourrait y avoir un intérêt à proposer un traitement immuno-modulateur chez les patientes atteintes d'ovarite auto-immune (20).

2. Polyendocrinopathies auto-immunes

Ces pathologies se caractérisent par une réaction d'auto-immunité contre plusieurs organes. Il en existe plusieurs types (20,21).

Polyendocrinopathie	Mode de transmission	Symptômes	Risque d'IOP	Mécanisme supposé de l'IOP
Type 1 (syndrome Apeced)	Autosomique récessive (mutation AIRE sur le chromosome 21q22.3)	- candidose cutanéomuqueuse chronique - hypoparathyroïdie - insuffisance surrénalienne dès l'enfance	39 à 72% entre 15 et 40 ans	- Mutation du gène AIRE (régulateur de l'auto-immunité) - Dérégulation des lymphocytes T
Type 2 (syndrome de Schmidt–Carpenter)	Autosomique dominante (mutation HLADQ2/8)	- insuffisance surrénalienne - diabète de type 1 - thyroïdite auto-immune +/- maladie coeliaque +/- myasthénie gravidique à l'âge adulte	10% à 40 ans	Mutation HLA conduisant à une réaction auto-immune
Type 3	Autosomique dominante (mutation HLADQ2/8)	- anémie, - vitiligo - autres pathologies auto-immunes sans insuffisance surrénalienne	33%	Non connu

Tableau 2 : Polyendocrinopathies auto-immunes impliquées dans l'IOP

3. Insuffisance surrénalienne lente (maladie d'Addison) et risque d'IOP auto-immune

Le risque d'IOP de cette pathologie est d'environ 10 à 20%. A l'inverse, 2,5 à 20% des patientes atteintes d'IOP présentent une auto-immunité surrénalienne (21). Cela pourrait s'expliquer par une réaction croisée avec des antigènes communs aux organes produisant des stéroïdes. La présence d'anticorps anti-21 hydroxylase s'avère être un marqueur diagnostique relativement performant de cette pathologie. Cliniquement, les patientes peuvent présenter une asthénie, un amaigrissement avec anorexie, une hypotension artérielle, des troubles digestifs et une mélanodermie.

Sur le plan ovarien, l'IOP précède dans certains cas l'insuffisance surrénalienne d'une dizaine d'années (22). Dans une cohorte norvégienne de 461 femmes atteintes de la maladie d'Addison, la prévalence de l'IOP était estimée à 10,2% (47 patientes) dont un tiers développait

une IOP avant l'âge de 30 ans (23). Compte-tenu de la potentielle gravité de l'insuffisance surrénalienne chronique, il est essentiel de dépister une atteinte surrénalienne chez toute patiente présentant une IOP et inversement. Une prise en charge endocrinologique avec substitution en hydrocortisone doit être initiée rapidement en cas d'insuffisance surrénalienne.

4. Thyroïdite auto-immune (dite thyroïdite d'Hashimoto)

Il s'agit de la maladie auto-immune la plus fréquemment rapportée chez les patientes atteintes d'IOP. On estime sa prévalence de 25 à 60% selon les études (21). La thyroïdite de Hashimoto est la plus fréquente. Son diagnostic est confirmé par la présence d'anticorps anti TPO (anti-thyroperoxydase). De récentes études ont pu démontrer que le taux d'AMH, reflet de la réserve ovarienne, n'était pas influencé par la présence d'auto-anticorps antithyroïdien chez les patientes présentant un dosage de TSH normal (24).

Enfin, les pathologies auto-immunes décrites précédemment sont les plus fréquemment associées au diagnostic d'IOP et les plus documentées mais d'autres maladies peuvent également être impliquées comme par exemple : le lupus (25), la myasthénie, la maladie coeliaque, le diabète de type 1 (20)... Des études sur de larges cohortes de patientes sont nécessaires afin d'obtenir des données épidémiologiques plus précises concernant ces maladies et leur lien avec l'IOP.

C. Génétique

De récents progrès dans le domaine de la génétique comme le NGS (New Generation Sequencing) et le WES (Whole Exome Sequencing) ont permis la découverte de nombreux gènes impliqués dans l'IOP (26–28). A ce jour, on dénombre une centaine de variants génétiques pouvant engendrer une IOP. Il sont impliqués dans la formation de la réserve

ovarienne prénatale, la croissance, la maturation et l'atrésie folliculaire au cours de la vie reproductive. Leur prévalence est difficile à évaluer à ce jour. Une étude de cohorte récente incluant 375 patientes testées par NGS avec un panel de 88 gènes ciblés met en évidence la présence de 29,3% de variants (29).

L'intérêt de mieux connaître ces atteintes génétiques réside dans la possibilité de proposer des thérapies personnalisées dans le futur. Certains gènes impliqués dans l'IOP peuvent également être pourvoyeurs de syndromes complexes (mutation FMR1 : syndrome de l'X fragile), de tumeurs (mutation BRCA : Breast Cancer) ou d'autres pathologies (FANC : Anémie de Fanconi) nécessitant une prise en charge adaptée.

Ci-dessous sont résumées les principales causes chromosomiques et génétiques d'IOP ainsi que les récentes découvertes permises par l'utilisation du NGS notamment.

1. Chromosome X

1.1. Syndrome de Turner

Il s'agit de la cause chromosomique la plus fréquente d'IOP. Sa prévalence est estimée à 1 cas/2500 femmes (30,31). Ce syndrome se caractérise par une absence totale ou partielle du chromosome X. Différents caryotypes existent :

- Monosomie X (45,X0) : 40-50% des cas
- Mosaïque (45,X/46,XX ou 45,X/47,XXX) : 15 à 25% des cas
- Délétion du bras court du chromosome X
- Chromosome X en anneau
- Isochromosome X (division transversale : chromosome X avec deux bras longs ou deux bras courts).

Sur le plan clinique, le syndrome de Turner se caractérise par une atteinte multi systémique. Les patientes présentent un phénotype particulier avec une petite taille et une dysmorphie cranio faciale. Cela est variable en cas de mosaïque. Une surdité ainsi que des troubles psycho-intellectuels sont décrits. Elles sont également plus à risque de développer une cardiopathie congénitale. Dans une cohorte française de 233 patientes, on retrouve une coarctation de l'aorte dans 6,9% des cas et une bicuspidie aortique dans 21% des cas (32). Elles peuvent également présenter une malformation rénale, une atteinte endocrinienne, auto-immune et métabolique. Ces patientes relèvent donc d'un suivi particulier et pluridisciplinaire incluant une surveillance thyroïdienne (dosage de la TSH), des troubles métaboliques et du diabète (glycémie à jeun), de la fonction hépatique et cardiaque par des examens réguliers (31,33).

Sur le plan de la fonction ovarienne, l'ovocyte nécessite la présence de deux chromosomes X pour sa maturation. Une anomalie du caryotype entraine donc une apoptose ovocytaire avant la naissance. En effet, de nombreux gènes impliqués dans le développement folliculaire se trouvent sur le chromosome X (34). BMP15 stimule la production d'AMH et donc la folliculog nese, KDM6A et USP9X sont impliqués dans le développement des ovocytes. ZFX est un facteur de transcription qui affecte l'expression g nrique des cellules germinales (35,36).

Ainsi, 80% des patientes atteintes d'un syndrome de Turner présentent un hypogonadisme hypergonadotrope et une aménorrhée primaire. Une hypoplasie utérine et une hypoplasie mammaire sont également décrites. En cas de mosaïque, il est possible d'avoir une ménarche dans 28 à 45% des cas (30). Il est recommandé d'induire une puberté chez ces patientes à partir de l'âge de 11-12 ans selon l'objectif de taille et la croissance de ces jeunes filles. Les modalités thérapeutiques précises seront décrites plus loin.

1.2. Syndrome triple X

On retrouve cette anomalie chromosomique (47, XXX) chez 1/1000 femmes environ. Le diagnostic survient dans seulement 10% des cas (37). Cela s'explique par la variabilité de l'atteinte clinique. Le plus souvent, les patientes présentent une grande taille, une hypotonie à la naissance, une clinodactylie, un epicanthus, des troubles digestifs comme une constipation. Mais on note également moins fréquemment une épilepsie, une malformation urogénitale, un tremblement d'intention, une dysplasie de hanche et des difficultés neuropsychologiques. La puberté survient tardivement ou au contraire il peut s'agir d'une puberté précoce associée à une aménorrhée secondaire. Il existe à ce jour très peu d'études disponibles sur ce syndrome et on estime que 3% des patientes IOP pourraient présenter une trisomie X (38).

2. Prémutation du gène FMR-1

Dans l'état actuel des connaissances, il s'agit de la plus fréquente cause congénitale d'IOP. La prémutation FMR1 se définit par la présence de 55 à 200 répétitions du triplet CGG sur l'extrémité 5' du gène FMR1. Environ 20 à 30% des femmes atteintes développent une IOP. Sur le plan clinique, elles peuvent également présenter un syndrome FXTAS (Fragile X Associated Tremor Ataxia) comprenant un tremblement intentionnel, une ataxie, une neuropathie et un déclin intellectuel (39).

Sur le plan physiopathologique, les hypothèses avancées sont une déplétion de la réserve ovarienne in utero et une anomalie de la maturation folliculaire se traduisant par une déplétion accélérée à l'âge adulte. L'enzyme mTOR pourrait également être impliquée puisqu'elle semble moins phosphorylée en cas de pré-mutation FMR1 sur modèle murin (39). Une autre hypothèse est que la pré-mutation FMR1 conduit à la formation d'une protéine anormale (FMR polyGlutamine) conduisant à l'atrésie folliculaire. La présence d'un état pré-muté du gène FMR1 dans le noyau des cellules de la granulosa pourrait également présenter une toxicité cellulaire

(par accumulation de transcrits pré-messagers pouvant exercer une action pro-apoptotiques)
 (40). Il semble y avoir un lien entre le nombre de triplets CGG et le risque d'IOP. Selon une récente publication, sur une cohorte de 1668 femmes pré-mutées FMR1, celles présentant un nombre de répétitions de triplets compris entre 70 et 100 développent plus fréquemment une IOP (41).

3. Autres causes monogéniques ou polygéniques d'IOP

Causes génétiques syndromiques :				
Syndrome	Variant génétique	Prévalence	Symptômes	Mécanisme de l'IOP
Ataxie Télangiectasie (42)	Gène ATM (11q21) Transmission autosomique récessive	1/100 000	- Déficit immunitaire mixte sévère, - Ataxie cérébelleuse progressive - Télangiectasie	Gène impliqué dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN
Syndrome de Fanconi (43–45)	Atteinte de la voie FANCM (fanconi anemia complementation group M) (14q21) Transmission autosomique récessive BRCA2=FANCD 1 (13q13)	1/160 000	- Risque de cancer et hémopathie si mutation BRCA2 - Anémie si atteinte bi allélique de FANCM	Atteinte germinale de la méiose anténatale Gène de réparation des cassures de l'ADN double brin.
BPES: blepharophimosi s-ptosis- epicanthus inversus syndrome de type 1 (46)	Mutation de FOXL2 (3q23) Transmission autosomique récessive	1/50 000	Blépharophimosis, ptosis, epicanthus inversus, télécanthus	Activation prématurée du pool de follicules primordiaux Impliqué dans la stéroïdogénèse
Syndrome de Perrault (47)	Mutation de plusieurs gènes : CLPP, HARS2, HSD17B4, LARS2... Transmission autosomique récessive	Inconnue	Surdité neurosensorielle	Mécanismes multiples et mal identifiés

Syndromes de vieillissement prématuré (48)	Syndrome de Bloom : BLM Syndrome de Werner : WRN	Prévalence globale inconnue	- Petite taille - Immunodéficience - Prédisposition aux cancers	Mécanisme mal connu Gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité du génome
Leucodystrophie (48)	EIF2B : eukaryotic initiation factor 2B	Prévalence inconnue	Myélopathie dans l'enfance	Susceptibilité cellulaire au stress oxydatif
Pathologies mitochondriales (48)	POLG : mitochondrial DNA polymerase γ)	Prévalence inconnue	Ophtalmoplégie progressive Myopathie	Gène impliqué dans la réparation de l'ADN mitochondrial

Causes génétiques isolées :

Variant génétique	Mécanisme de l'IOP
BMP15 : Bone morphogenic protein 15 situé sur le chromosome X 15 mutations identifiées (49)	Déficit de développement des follicules primordiaux en bloquant la production de protéines et l'action de GDF9
FOXO3 : Forkhead BoxO3 (6q21) (49)	Gène suppresseur de tumeur Déplétion folliculaire accélérée
NOBOX (7q21) Gène homebox spécifique de l'ovocyte (49)	Déplétion du pool de follicules primordiaux en induisant des agrégats de protéines et en bloquant l'activité transcriptionnelle
GDF9 : Growth Differentiation Factor 9 (5q31) (49)	Production d'inhibine et blocage de la maturation folliculaire Inhibe la prolifération des cellules de la granulosa
FSHR (FSH receptor)/LHCGR (Luteinizing Hormone/Choriogonadotropin Receptor) (48)	Résistance aux gonadotrophines
NR5A1 ou SF1 (steroidogenic factor 1) (9q33) (48)	Trouble du développement sexuel Anomalies gonadiques
LHX8 (gène homebox) (48)	Régulation de l'ovogenèse précoce : déficit de différenciation ovocytaire
Gènes suppresseurs de tumeurs (48,49)	DMC1, MSH4, MSH5, SPO11, STAG3, SMC1 β , REC8, POF1B, HFM1, MCM8, MCM9, SYCE1, PSMC3IP, NUP107, FANCA, FANCC, FANCG...

Tableau 3 : Les principaux variants génétiques impliqués dans l'IOP

4. Déficits génétiques enzymatiques

4.1 Galactosémie

La galactosémie est une pathologie de transmission autosomique récessive se définissant

par un déficit en galactose-1-phosphate-uridylyltransférase. Sa prévalence est estimée à 1/40 000 personnes. Elle se traduit par une accumulation de galactose et de ses métabolites dans les cellules. Cliniquement, les patientes présentent une atteinte neurologique et un trouble de la croissance staturo-pondérale avec des difficultés alimentaires dans l'enfance. Chez les jeunes patientes on retrouve des taux de FSH et LH élevés et une AMH ainsi qu'un taux d'œstradiol abaissés caractéristiques d'un hypogonadisme hyper gonadotrope, voire une hypoplasie ovarienne au moment de la puberté (50,51).

Plusieurs mécanismes physiopathologiques pourraient expliquer l'IOP. Une hypothèse proposée est une accumulation de métabolites toxiques du galactose dans l'ovaire. Sur le modèle murin, les voies de signalisation PI3K/Akt sont perturbées. On note également une dérégulation d'IGF1 (Insuline-like Growth Factor 1) et un déficit de la glycosylation conduisant à une réaction inflammatoire qui pourrait contribuer à l'infertilité par atrésie folliculaire. Toutefois, il n'existe pas d'étude concluant en faveur d'un mécanisme physiopathologique unique expliquant l'IOP (50).

4.2. Déficit en aromatasase

L'inactivation du gène RAC1 (chromosome 7p22) sur modèle animal conduit à une diminution de l'aromatase dans les cellules de la granulosa et donc à une baisse du taux d'estrogène. Ce gène serait également impliqué dans l'expression des récepteurs à la FSH à la surface des cellules de la granulosa. De plus, en cas d'inactivation du gène RAC1 chez la souris, on observe une apoptose des cellules de la granulosa. Cela contribue à l'atrésie folliculaire. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse (52).

En conclusion, de nombreux variants en cause dans l'IOP ont été mis en évidence ces dernières années grâce aux progrès techniques dans le domaine de la génétique. Ces nouvelles données pourraient conduire dans le futur à une prise en charge personnalisée des

patientes via des thérapies ciblées ou encore à la reconstitution d'un pool folliculaire en activant certaines voies de signalisation cellulaire. Il s'agit donc d'une voie de recherche prometteuse.

Certains syndromes peuvent avoir un impact multisystémique avec des formes cliniques variées et une atteinte de plusieurs organes. Une prise en charge conjointe entre les différents spécialistes est donc essentielle.

La découverte d'une cause génétique pouvant avoir un impact sur la descendance, il est important de proposer à ces patientes ainsi qu'à leurs apparentés un conseil génétique approprié. L'impact de la découverte d'une pathologie génétique n'est pas à méconnaître et un soutien psychologique doit également être apporté.

C. Idiopathique

Dans plus de 70% des cas, l'IOP demeure inexplicée. Dans une étude récente, 269 patientes ont été testées pour un panel de 18 gènes impliqués dans l'IOP par NGS. Les auteurs mettent en évidence 38% d'anomalie génétique. 25% des patientes présentent au moins 1 variant muté (NOBOX est le plus souvent retrouvé). Dans cette étude, on compte également 4 à 31% de formes familiales d'IOP (28).

Ces résultats posent la question d'une systématisation du dépistage génétique pour toutes les patientes atteinte d'IOP. Actuellement un tel examen n'est pas recommandé dans la pratique clinique. Cependant, il pourrait s'agir d'une voie à explorer.

III- Diagnostic de l'IOP

A. Diagnostic positif

Comme dit précédemment, le diagnostic positif de l'IOP regroupe plusieurs critères : une aménorrhée durant plus de quatre mois chez une patiente de moins de 40 ans présentant un dosage de FSH supérieur à 25 UI/l selon les critères de l'ESHRE. La FSH doit être interprétée indépendamment du taux d'œstradiol (2). L'aménorrhée est le symptôme principal de l'IOP mais il existe une grande variété de signes cliniques en fonction des variations hormonales se mettant en place lors de l'installation de la pathologie.

En effet, les patientes peuvent présenter une oligo-spanioménorrhée évoluant dans un second temps vers une aménorrhée. Comme lors de la ménopause, les signes d'hypoestrogénie comme les bouffées vasomotrices associées à des sueurs nocturnes, les douleurs articulaires et la sécheresse vaginale sont des symptômes fréquents. Les patientes peuvent également présenter des troubles de l'humeur et du sommeil.

Chez les jeunes patientes de moins de 15 ans, une aménorrhée primaire associée à un retard pubertaire avec hypotrophie mammaire et à un retard de croissance sont des signes évocateurs d'IOP.

B. Diagnostic étiologique

Selon l'étiologie de l'IOP d'autres signes cliniques l'accompagnent. Comme par exemple :

- Le phénotype caractéristique d'un syndrome de Turner avec une petite taille
- Des troubles cognitifs et neurologiques faisant évoquer une prémutation de l'X fragile ou une autre cause syndromique

- Une malformation palpébrale caractéristique du syndrome BPES
- Une surdité de perception évoquant le syndrome de Perrault
- Des signes d'hypothyroïdie (constipation, frilosité, asthénie, goitre) ou une mélanodermie en faveur d'une pathologie endocrinienne

C. Examens complémentaires

Critères de l'ESHRE (2016) (2)	Recommandations de la société française d'endocrinologie (2021) (53)	Objectif de l'examen
Bilan hormonal (FSH et oestradiol)		Diagnostic positif si FSH >25 UI/L
HCG plasmatique		Eliminer une grossesse
Anticorps anti-21 hydroxylase		Rechercher une insuffisance surrénalienne Il n'est pas recommandé de répéter le dosage.
Bilan thyroïdien : TSH, anticorps anti-TPO		A renouveler une fois par an
Caryotype constitutionnel en résolution standard		Rechercher un syndrome de Turner ou une autre cause chromosomique
Recherche de prémutation FMR1		Rechercher le syndrome de l'X fragile
	AMH	Evaluer la réserve ovarienne
	Echographie pelvienne	Estimer la taille des ovaires et de l'utérus, comptage des follicules antraux
	Ostéodensitométrie	Evaluer la densité minérale osseuse

Tableau 4 : Examens complémentaires à réaliser en cas de suspicion d'IOP selon l'ESHRE (2016) et la SFE (2021)

Il n'est pas recommandé de réaliser en première intention dans le diagnostic étiologique :

- Dosage des androgènes
- Prolactinémie
- Cortisol et ACTH (seulement en seconde intention si présence d'anticorps anti-21 hydroxylase)
- Dépistage infectieux

- Recherche de diabète
- Exploration hormonale de tous les axes antéhypophysaires
- Recherche de syndrome génétique autosomique sauf en cas de signe évocateur d'une mutation spécifique (blépharophimosis, ptosis et épicanthus dans le syndrome BPES, surdité neurosensorielle dans le syndrome de Perrault, ataxie et télangiectasie...).

L'échographie pelvienne permet de mesurer les ovaires, souvent de petite taille tout comme l'utérus, d'évaluer l'épaisseur de l'endomètre et de réaliser le compte des follicules antraux (CFA). L'AMH est le reflet de la réserve ovarienne, elle est souvent effondrée dans l'IOP. Cependant son dosage ne permet pas le diagnostic ni de prédire le risque d'IOP (54). Il n'y a pas d'intérêt à réaliser une biopsie ovarienne. En effet, il s'agit d'un examen invasif et peu contributif.

IV- Complications de l'IOP

Selon une étude australienne publiée en 2020, sur une cohorte de 119 femmes présentant une insuffisance ovarienne prématurée, le risque de développer une pathologie chronique, tels qu'un diabète, une hypertension artérielle, une maladie cardiovasculaire ou neurovasculaire ischémique, une ostéoporose et/ou un syndrome dépressif, dans les 8 années suivant le diagnostic, est plus important que chez les femmes ménopausées à 50 ans (Odd Ratio ajusté associé à la morbidité : 1,98 IC 95% : 1,31-2,98) (55). L'IOP conduit à des complications sur le plan cardiovasculaire, osseux, neurocognitif et sexuel.

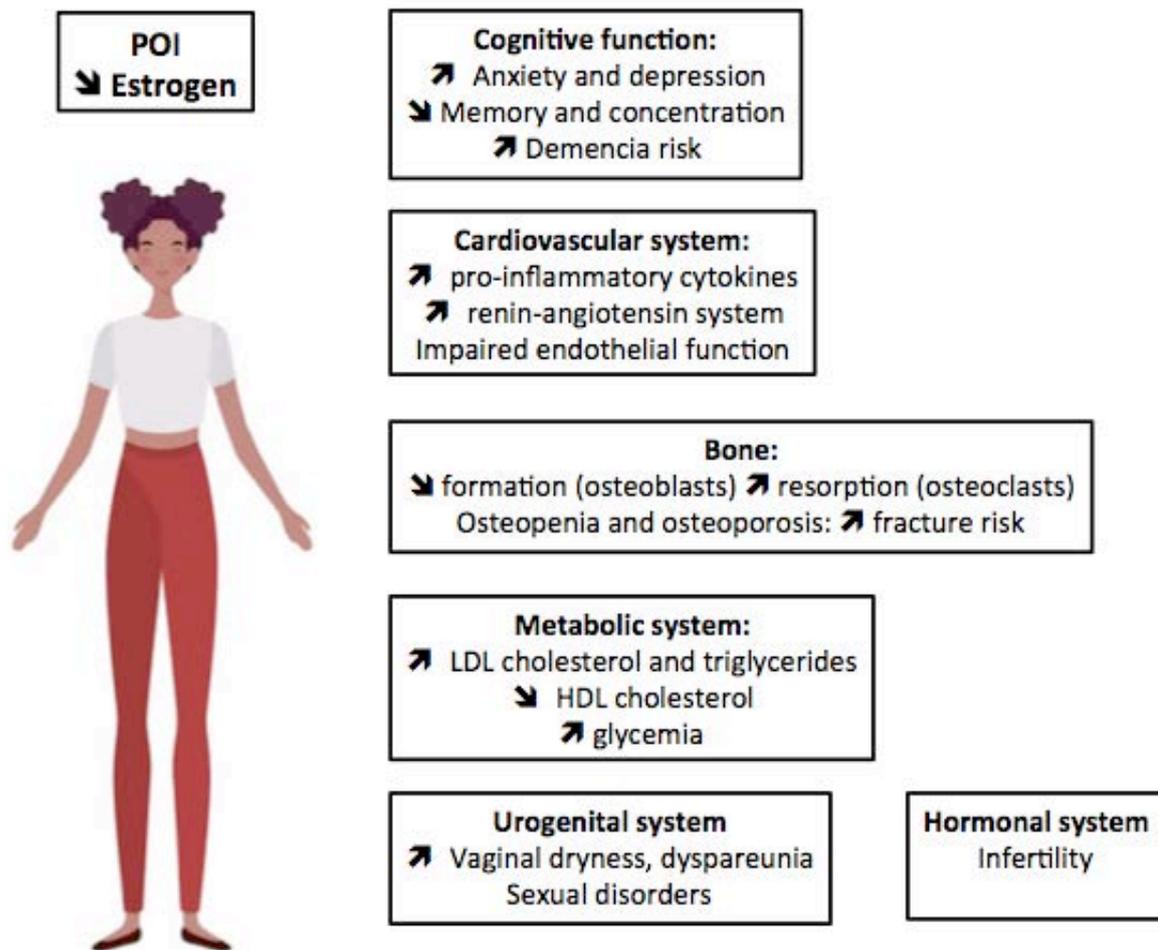


Figure 3 : Complications à long terme de l'IOP (56)

A. Impact de l'IOP sur le tissu osseux

L'IOP entraîne une perte de la densité minérale osseuse (DMO) engendrant un risque plus élevé de fracture ostéoporotique. On observe un phénomène d'ostéopénie précoce liée à l'hypoœstrogénie. En effet, les estrogènes permettent la différenciation et l'activation des ostéoblastes qui forment l'os trabéculaire. Au contraire, en l'absence d'estrogène, les ostéoclastes participent à la résorption osseuse conduisant à l'ostéopénie puis à l'ostéoporose. Les patientes ont une plus faible densité osseuse au niveau du rachis lombaire et du fémur lors de l'ostéodensitométrie. Le risque est d'autant plus important en cas de retard diagnostique de plus d'un an, de carence en vitamine D, de mauvaise observance du traitement hormonal, de manque d'apport calcique (moins de 1000mg/jour) et de faible poids (inférieur à 55kg) (57).

Dans une récente publication, sur une cohorte de 132 patientes présentant une IOP idiopathique, 8,94% présentent une ostéoporose avant de débiter un traitement hormonal et 30,08% ont une ostéopénie (58).

Il est recommandé de réaliser une évaluation de la DMO dès le diagnostic d'IOP, a fortiori s'il existe d'autres facteurs de risque (antécédents familiaux d'ostéoporose, sédentarité, carence vitaminocalcique, alcool, tabac, faible poids). Si cette dernière s'avère normale et que la patiente a débuté un traitement hormonal substitutif, il n'est pas nécessaire de répéter l'examen. Toutefois, si une ostéoporose est dépistée, une nouvelle DMO sera réalisée à 5 ans d'intervalle (2).

B. Impact de l'IOP sur les risques métaboliques, cardio-vasculaires et neuro-vasculaires

L'IOP entraîne une baisse de l'espérance de vie des patientes due aux maladies cardiovasculaires (59). Il existe une augmentation de 33% du risque d'insuffisance cardiaque. Une association existe également avec la maladie coronarienne. Sur le plan physiopathologique la baisse du taux d'œstrogène entraîne l'activation du système rénine-angiotensine et l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6 et TNF α). Cela impacte l'endothélium et produit une fibrose péri-vasculaire (60).

Sur le plan métabolique, la carence oestrogénique induit une augmentation du LDL-cholestérol et des triglycérides alors que le HDL-cholestérol diminue. La répartition des graisses se retrouve préférentiellement au niveau abdominal (61). L'hypo-oestrogénie chronique induite par l'IOP contribue également à l'insulinorésistance et à l'élévation de la glycémie. Le risque de développer un diabète est majoré de 30% dans les 11 années suivant le diagnostic d'IOP. Les patientes ont davantage d'hypertension artérielle (jusqu'à 30% selon les études) ce qui influe sur le risque d'insuffisance cardiaque et d'accident vasculaire cérébral (AVC) (62).

Enfin, le fait d'avoir une IOP est associé à une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire (maladie coronarienne, AVC ischémique, sténose aortique, fibrillation atriale) de 50 à 60% indépendamment tous les autres facteurs comme l'âge, l'IMC, le tabac et l'HTA. On estime que ce risque augmente de 3% chaque année (62). Selon une étude de cohorte sur 301 438 femmes issues de 15 études observationnelles dans 5 pays (Australie, Scandinavie, Etats-Unis, Japon, Royaume-Uni) entre 1946 et 2013, le risque de développer une maladie cardiovasculaire avant l'âge de 60 ans est significativement plus important en cas d'IOP (Hazard Ratio : 1,88 $p < 0,01$) (63). Il est recommandé d'évaluer annuellement la tension artérielle, le tabac et le poids. Chez les patientes présentant un syndrome de Turner, le risque de développer une maladie coronarienne ou cérébrovasculaire est, quant à lui, multiplié par deux (64). Une évaluation également annuelle des facteurs de risque cardiovasculaires (tension artérielle, tabac et poids) et biologique (exploration des anomalies lipidiques, glycémie à jeun et HbA1c) sont nécessaires (33).

C. Impact de l'IOP sur les fonctions neurocognitives et psychologiques

L'IOP a un impact délétère majeur sur le bien-être psychologique et sur la qualité de vie. Selon une récente étude, l'anxiété serait majorée (OR = 4.89, IC95% = 3.28–7.30, $p < 0.01$) ainsi que la dépression (OR = 3.33, IC95% = 2.31–4.81, $p < 0.01$). De plus, le manque de connaissance sur la pathologie, le sentiment d'isolement et de stigmatisation ainsi que la pression sociale de la maternité engendrent un stress important chez les patientes (65).

Il est important de ne pas méconnaître ces troubles. On estime qu'un tiers des patientes souffrant de syndrome anxiodépressif ne sont pas diagnostiquées (66). Une écoute empathique et une prise en charge pluridisciplinaire avec des psychologues et des associations de patientes doivent être proposées. Il est essentiel d'avoir du temps pour répondre aux questions

et pour l'éducation thérapeutique. En cas de trouble sévère, une psychothérapie, un traitement médicamenteux par inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et une thérapie cognitive peuvent être indiqués. L'acupuncture, la méditation en pleine conscience et la phytothérapie peuvent également apporter un bénéfice (66).

Les estrogènes et les stéroïdes sexuels jouent un rôle important dans le fonctionnement cérébral, surtout au niveau de l'hippocampe. Ainsi, une plainte cognitive est fréquente lors de la ménopause avec une baisse de l'encodage, de la mémoire de travail et de l'attention. Certaines études ont même établi un lien entre la mémoire et les bouffées vasomotrices (BVM). En effet, en IRM, on note un hyper-signal de la matière blanche lors des BVM, qui est fortement lié à un sur-risque d'AVC ischémique (ou infarctus cérébral) et de démence vasculaire. Les BVM entraînent également une élévation de la sécrétion du cortisol pouvant entraîner des troubles du sommeil (67,68).

Le risque de développer un déclin de la mémoire verbale et sémantique ainsi qu'une démence semble plus important et plus rapide en cas de ménopause précoce (69). Récemment, sur une cohorte de 2750 patientes ayant subi une annexectomie bilatérale, un sur-risque de maladie de Parkinson a été mis en évidence en cas de chirurgie avant l'âge de 43 ans (HR, 5.00; IC95%, 1.10-22.70) (70).

D. Impact de l'IOP sur la fonction sexuelle

Les femmes présentant une IOP rapportent régulièrement une baisse du désir, de l'excitation, de l'orgasme, de la lubrification et de la satisfaction de façon significative pouvant altérer leur qualité de vie et conduire à un syndrome anxiodépressif. Selon une étude française, sur 66 femmes présentant une IOP, 32 d'entre elles (soit 78% des femmes sexuellement

actives) présentent une dysfonction sexuelle selon le score DIVA (Day-to-Day Impact of Vaginal Aging) (71).

On estime que 90% des patientes atteintes d'IOP présentent une dysfonction sexuelle. La plainte principale est souvent la sécheresse vaginale ainsi que la dyspareunie en résultant (72). Les femmes souffrant d'IOP peuvent également présenter un syndrome génito-urinaire (sécheresse vaginale, dyspareunie, prurit vulvaire, dysurie et susceptibilité aux infections urinaires). Le traitement hormonal substitutif associé à des traitements locaux et des lubrifiants peuvent améliorer la symptomatologie (73). Une écoute empathique est également essentielle. Une prise en charge en sexologie peut être proposée.

E. Impact de l'IOP sur la fertilité

L'infertilité est l'une des complications principales de l'IOP avec un impact psychologique très important pour les patientes. Cependant une grossesse spontanée est possible avec une reprise de la fonction ovarienne transitoire documentée dans plusieurs études (74,75). Une série de 358 patientes présentant une IOP idiopathique suivie de 1997 à 2010, retrouve une reprise transitoire de la fonction ovarienne chez 24% d'entre elles (86 femmes). De plus, 4,4% des femmes ont une grossesse spontanée (15 patientes). Les facteurs prédictifs d'une reprise de la fonction ovarienne dans cette étude semblent être la présence de follicules en échographie, le taux d'œstradiol et d'inhibine B au moment du diagnostic et l'aménorrhée secondaire ($p < 0,01$) (76).

On estime qu'une grossesse spontanée est possible dans 1,3 à 5,6% des cas chez les patientes présentant un syndrome de Turner. Les chances sont plus importantes en cas de mosaïque chromosomique, surtout si la puberté est spontanée (5 à 20% des cas) (77). Dans une étude française réalisée chez 480 femmes présentant un syndrome de Turner, 27 d'entre

elles ont une grossesse spontanée (5,6%) dans un délai moyen de 6 mois. On dénombre également dans cette étude 18 femmes accouchant à terme (78).

Une reprise transitoire de la fonction ovarienne n'est donc pas rare. Il est donc important d'informer les patientes et de leur proposer une contraception en l'absence de désir de grossesse.

V- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Afin de prévenir les complications notamment sur l'os et le système cardiovasculaire mais aussi afin d'améliorer la qualité de vie des patientes souffrant d'IOP, différentes thérapeutiques (hormonales ou non) doivent être initiées. Le choix des traitements dépendra à la fois d'un éventuel désir de grossesse mais aussi d'éventuelles contre-indications médicales.

A. Les traitements hormonaux substitutifs (THS)

Il est recommandé d'initier un traitement hormonal substitutif (THS) chez les patientes présentant une IOP afin de diminuer leur risque cardiovasculaire et de protéger leur capital osseux mais aussi d'améliorer leur qualité de vie en palliant les signes de carence ostrogénique. Il est à poursuivre jusqu'à l'âge moyen physiologique de la ménopause au moins, puis à réévaluer selon les symptômes. Ce traitement est composé d'estrogènes associés à de la progestérone naturelle, de la dydrogestérone ou des progestatifs de synthèse. La progestérone a un effet protecteur sur l'endomètre. Elle n'est donc pas nécessaire en cas d'hystérectomie. Une fois le traitement initié, le suivi clinique est annuel. Aucun examen biologique n'est systématique : les modalités de surveillance dépendent essentiellement des facteurs de risque cardiovasculaires (thromboemboliques veineux et thrombotiques artériels) et carcinologiques éventuels (2). Il est important d'être attentif à l'observance du traitement.

1. Quelle substitution hormonale proposer ?

Différents modes d'administration sont possibles. Les traitements hormonaux combinés en continu sont à privilégier pour leur effet bénéfique sur l'os et l'endomètre. En cas d'endométriose, il est également préférable de proposer un traitement en continu afin de ne pas potentiellement réactiver les symptômes de cette pathologie (64). En cas de désir de grossesse ou si la patiente souhaite avoir des menstruations artificielles, on peut proposer un THS séquentiel avec au minimum 12 jours de progestérone, de dydrogestérone ou de progestatif de synthèse (79).

Les estrogènes peuvent être proposés sous plusieurs formes. En cas d'IOP et de ménopause chirurgicale, les doses prescrites doivent permettre d'obtenir un taux d'œstradiol circulant proche de l'état physiologique (environ 100pg/ml) (73).

La voie d'administration transdermique des estrogènes apporte l'avantage de shunter l'effet de premier passage hépatique et donc d'avoir un impact neutre sur le plan du risque thromboembolique veineux et thrombotique artériel (80). Cela minimise le risque de TVP, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. On note une meilleure protection endométriale avec la progestérone naturelle par voie orale par rapport à la voie vaginale (64). Les doses d'estrogènes et de progestatifs sont ajustées en fonction des symptômes de la patiente (métrorragies en cas d'atrophie endométriale, mastodynies en cas d'hyperestrogénie...).

2. Comment induire la puberté chez l'adolescente ?

L'induction de la puberté peut être indiquée chez les jeunes patientes pré-pubères ou

présentant un syndrome de Turner. On peut ainsi débuter le traitement vers l'âge de 12 ou 13 ans par une faible dose d'estrogènes puis, augmenter progressivement la dose par intervalle de 6 à 12 mois pendant 2 ou 3 ans jusqu'à la dose de l'adulte. Vers l'âge de 14 ou 16 ans la progestérone est introduite pendant 12 à 14 jours par mois ou en continu. Une échographie peut également être réalisée afin d'évaluer le rapport corps/ col de l'utérus (reflet de l'imprégnation ostrogénique) avant de débuter la progestérone. Il n'est pas recommandé d'utiliser la pilule œstroprogestative pour induire la puberté (2). Une amélioration de la densité minérale osseuse est visible dès la première année de traitement chez ces jeunes patientes (81).

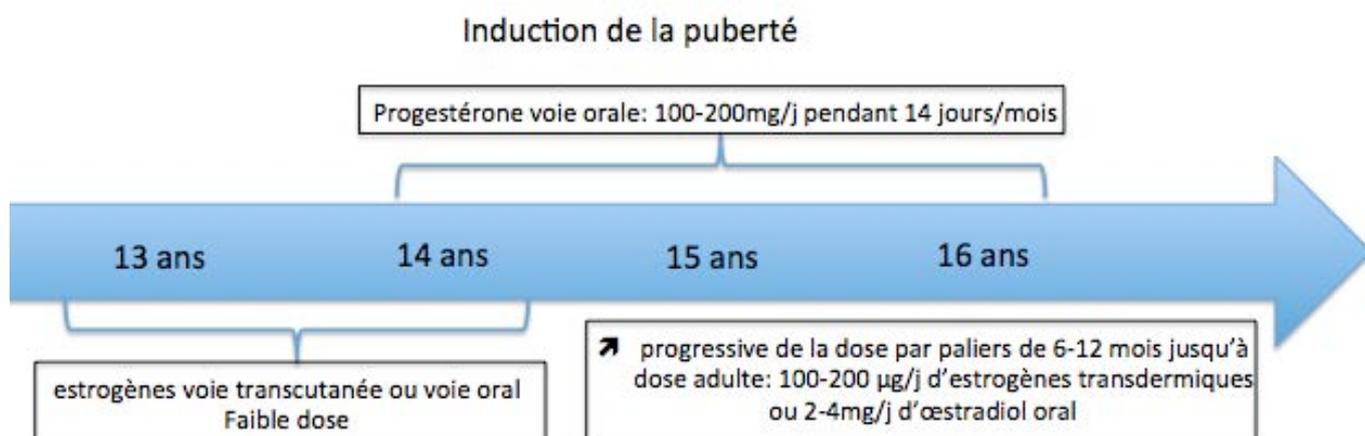


Figure 4 : Induction de la puberté chez l'adolescente (81)

B. La contraception oestroprogestative (COP)

En cas de souhait de contraception, une pilule oestroprogestative peut être proposée en respectant ses contre-indications. L'éthinylestradiol que l'on retrouve dans la COP présente davantage de risque de thrombose veineuse profonde (TVP) et impacte le profil lipidique des patientes. En cas de contre-indication à la COP, un dispositif intra-utérin contenant du lévonorgestrel peut être associé aux estrogènes transdermiques (73).

	THS	COP
Système osseux	<ul style="list-style-type: none"> - Dose minimale de 2mg/j d'œstrogène tel que le 17β œstradiol ou 100μg/j d'œstrogène transcutané pour maintenir le capital osseux des patientes (64) - Supérieur à la COP pour son effet positif sur la densité minérale osseuse, diminution de la résorption osseuse (79) - Amélioration significative de la DMO du rachis lombaire après 12 mois de traitement par 100-150μg d'œstrogènes transcutané et 200mg de progestérone vaginale 2 fois par jour (Z-score + 0,17 IC95% : +0,07 ; +0,27) (82) - Risque de faible observance: 162 patientes suivies pendant 8 ans, 42,6% interrompent leur THS pendant au moins 1 an (83) : perte de DMO fémorale significative 	<ul style="list-style-type: none"> - Dose minimale de 30μg d'éthinylestradiol (EE) pour maintenir le capital osseux (64) - COP reste supérieure à l'absence de traitement (Z-score + 0,07 IC95% : -0,03 ; +0,18 à 12 mois) (82)
Système cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Peu d'effet sur la tension artérielle avec les œstrogènes transdermiques, fonction rénale préservée, pas d'activation du système rénine-angiotensine (84) mais impact délétère de l'œstradiol oral - Œstrogènes transdermiques à privilégier si risque de TVP (85) 	<ul style="list-style-type: none"> - Risque d'élévation de la pression artérielle avec l'EE et l'œstradiol par voie orale, impact sur le système rénine-angiotensine (84) - Risque de TVP multiplié par 15 à 30 en cas de thrombophilie ou de mutation du facteur V de Leiden (85) : Contre indiquée si antécédent de TVP - Non recommandé si antécédent de migraine (avec aura) ou d'obésité (IMC>30) (85)

Qualité de vie	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité sur les BVM - Efficacité sur le syndrome génito-urinaire - Amélioration des troubles sexuels (79)
Cancer du sein	<ul style="list-style-type: none"> - Risque comparable à celui de la population générale, donc très faible et a priori non augmenté par la prise de THS en cas d'IOP (64) - Contre-indication en cas d'antécédent personnel de cancer du sein (73)
Mutation BRCA	<ul style="list-style-type: none"> - Annexectomie bilatérale proposée aux patientes entre 35 et 45 ans → Risque de cancer ovarien : 44% si mutation BRCA1 et 17% pour BRCA2 (versus 1,3% dans la population générale) - Chute brutale des taux hormonaux post-opératoire - Hormonothérapie diminue la mortalité de 40% - Etude de cohorte prospective de 462 patientes porteuses de mutation BRCA suivies en moyenne pendant 3,6 ans : pas d'augmentation significative du risque de cancer du sein sous THS (86)

Tableau 5 : Avantages et inconvénients du traitement hormonal par THS ou COP

C. Alternatives thérapeutiques

1. Androgénothérapie

Les androgènes comme la testostérone peuvent être administrés par patch ou gel à petite dose (300 µg/jour maximum) pendant 24 mois avec un suivi régulier tous les 3 à 6 mois. Après ovariectomie, ce traitement pourrait améliorer la fonction sexuelle et aurait un effet positif sur le plan neurocognitif. Il présente peu d'effets secondaires à type d'acné, d'alopécie et d'hirsutisme mais il n'existe pas d'études sur la sécurité à long terme d'un tel traitement ni sur son effet sur le sein et l'endomètre. Les études sont discordantes concernant l'effet des androgènes administrés en plus du THS sur la DMO (64). A ce jour, ce traitement n'est pas recommandé chez toutes les femmes souffrant d'IOP

Le DHEA est un androgène produit par les surrénales et par les cellules de la thèque ovarienne. Il s'agit d'un précurseur de la testostérone et de l'œstradiol. Il existe peu d'études dans l'IOP et les effectifs sont faibles. Ce traitement n'est donc pas recommandé actuellement bien qu'il pourrait peut-être avoir un effet sur la croissance folliculaire en dehors du contexte d'IOP (87,88).

2. Estrogènes locaux

Le traitement par estrogènes par voie vaginale permet de corriger les symptômes locaux tels que la sécheresse vaginale, la dyspareunie et le syndrome génito-urinaire. L'administration peut être réalisée par ovule, crème ou gel. Dans une étude prospective de cohorte incluant 45663 patientes ménopausées (âgées de plus de 40 ans, hors contexte IOP) suivies pendant 7 ans, on ne dénombre pas plus de risque d'AVC, de cancer du sein, de cancer de l'endomètre ou de maladie thromboembolique veineuse chez les patientes utilisant des estrogènes locaux (89). Ces traitements augmentent très légèrement les taux d'œstradiol sérique. Il n'y a actuellement pas d'étude sur la potentielle récurrence d'un cancer du sein.

3. Traitements non hormonaux

Le THS est le traitement le plus efficace pour pallier les symptômes de la carence oestrogénique de l'IOP mais, en cas de contre-indication, des traitements symptomatiques non hormonaux existent. Ces thérapeutiques peuvent également être associées (90).

Antidépresseurs : ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) ou ISRSNa (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)

molécule	dose	Effet sur les BVM	Effets indésirables
Paroxétine chlorhydrate	12,5 mg/jour		
Venlafaxine	37,5 mg/jour augmenter à 75mg au bout d'une semaine si bien toléré	Réduisent les BVM de 40 à 65% (physiopathologie non connue)	Etourdissement, sommolence, fatigue, céphalées,
Escitalopram	10-20 mg/jour	Traitements de 2 ^{ème} ligne	constipation, sécheresse buccale, nausées
Fluoxétine	20-40 mg/jour		
Sertraline	25-100 mg/jour	Effet sur les BVM dans les 2 premières semaines	
Antiépileptique			
Gabapentine	300-2400 mg/jour divisé en 3 prises ou au coucher	Particulièrement indiquée si BVM nocturnes	Sommolence, fatigue, céphalées
Antihypertenseur d'action centrale			
Clonidine	0,1 à 1mg/jour	Agoniste partiel des récepteurs α_2 centraux Réduit les BVM de 20 à 40%	Constipation, insomnie, sècheresse buccale, sommolence
Phytœstrogènes et homéopathie (91)			
Isoflavones et lignans			
Vitamine E, oméga 3	Pas d'efficacité prouvée sur les BVM		
<i>Cimicifuga racemosa</i> ou herbes chinoises			

Tableau 6 : Traitements non hormonaux pour traiter les BVM chez des femmes souffrant d'IOP (90,91)

4. Mesures adjuvantes

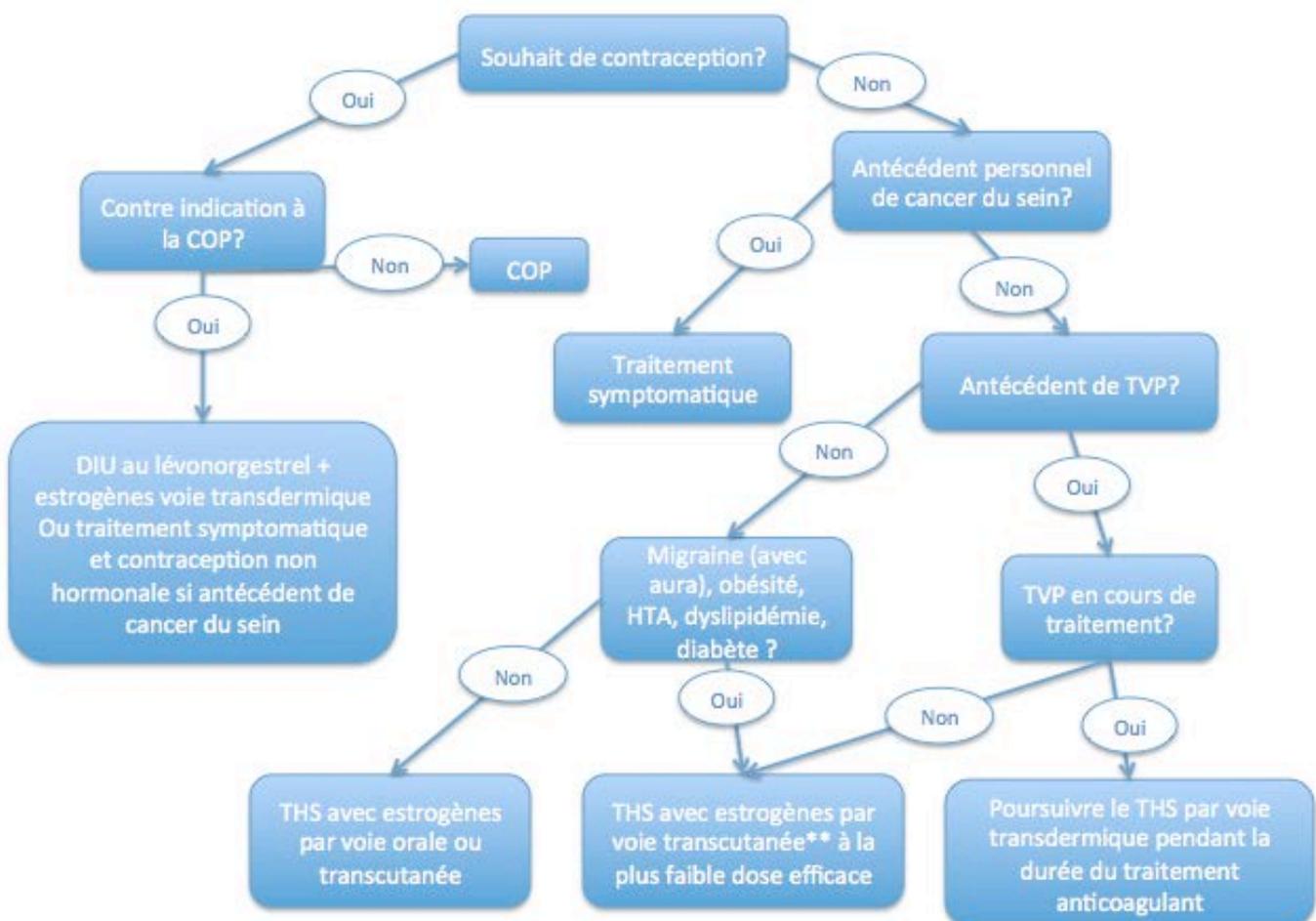
Que la patiente bénéficie d'une prise en charge de son IOP par THS, contraception oestroprogestative ou par des traitements non hormonaux (2) :

- Un régime riche en calcium (1000 mg/jour selon les recommandations de l'OMS) et en vitamine D (équivalent de 800 UI/jour) est essentiel pour maintenir le capital osseux des femmes. En cas de carence, une supplémentation en calcium et en vitamine D peut être proposée.

- Une activité physique régulière de préférence en charge doit être encouragée.
- Le sevrage total du tabac, la limitation de consommation de boissons alcoolisées et la prise en charge active d'un surpoids ou d'une obésité sont également essentiels.
- L'initiation d'un traitement par biphosphonates peut-être discutée en cas d'ostéoporose avérée selon les facteurs de risque et les modalités de prise en charge de l'IOP

L'objectif de ces mesures est de limiter les conséquences cardiovasculaires et osseuses de l'IOP tout en optimisant la qualité de vie de ces patientes.

D. Quel traitement pour quelle patiente ?



*Sans progestérone si antécédent d'hystérectomie, Endométriose: schéma combiné continu

** Après avis spécialisé de l'hématologue en cas d'antécédent de TVP

Figure 5 : Organigramme résumé de la prescription du traitement hormonal en fonction des facteurs de risque (64,85,91)

E. Prise en charge de l'infertilité

Une reprise transitoire de l'activité ovarienne n'est pas rare chez les patientes présentant une IOP. Cependant, en cas d'infertilité, le recours à la procréation médicalement assistée peut être proposée. Il existe peu de techniques disponibles actuellement.

1. Don d'ovocyte et accueil d'embryon

Chez les patientes atteintes d'IOP, il existe un risque important d'échec lors de la stimulation ovarienne par gonadotrophines. Le plus souvent, la fécondation *in vitro* avec micro-injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (FIV-ICSI) est possible avec des ovocytes de donneuses. Ce traitement présente également un intérêt en cas de pathologie génétique qui pourrait être transmise à la descendance. L'accueil d'embryon est également envisageable en cas d'infertilité masculine sévère associée (2).

2. Vitrification d'ovocytes ou d'embryons

Cette technique peut être proposée en anticipation d'une IOP iatrogène (avant chimiothérapie ou avant toute autre procédure médicale ou chirurgicale qui pourrait impacter sur le pool de follicules primordiaux) (92,93) ou chez les patientes présentant un syndrome de Turner en mosaïque (94). Une stimulation ovarienne par gonadotrophines peut être réalisée si la prise en charge n'est pas urgente. L'efficacité dépend du nombre d'ovocytes matures recueillis et donc du nombre de cycles de stimulation. Après ponction, les ovocytes ou les embryons obtenus sont congelés dans l'azote liquide. Il existe un risque de perte lors de la manipulation.

En cas de prise en charge urgente, la stimulation ovarienne par gonadotrophine n'est pas

envisageable. Des ovocytes immatures peuvent être prélevés sans traitement, puis par maturation in vitro, atteindre le stade de prophase I à métaphase II. Ils sont ensuite utilisés en FIV/ICSI au moment du projet de grossesse (2).

3. Préservation de cortex ovarien

Cette technique peut également être proposée en anticipation d'une IOP iatrogène notamment chez les patientes pré-pubères ou en cas de chimiothérapie urgente. Le cortex ovarien contenant les follicules est disséqué et cryopréservé par vitrification ou congélation lente. Après les traitements, une greffe autologue est réalisée soit en position orthotopique (dans le pelvis proche de la médulla de l'ovaire) soit hétérotopique (dans l'abdomen). Dans ce dernier cas, une FIV pourra être réalisée. La reprise de la fonction ovarienne dure environ 5 ans. Selon une étude espagnole réalisée entre 2005 et 2015, on dénombre 18,2% de naissances vivantes en cas de greffe de cortex ovarien. Ces résultats peuvent toutefois être faussés par une reprise transitoire de la fonction ovarienne en dehors du greffon (95).

Cependant cette technique présente des inconvénients. Il existe un risque de perte folliculaire par hypoxie lors de la congélation. Mais surtout, le risque de réintroduire des cellules cancéreuses avec le greffon n'est pas négligeable, principalement dans le cas de cancers hématologiques (leucémie, lymphome de Burkitt). Une étude histologique et par PCR peut permettre d'éliminer la présence de métastases avant la greffe (96).

4. Risques obstétricaux

Il n'y a pas plus de risque obstétrical lors d'une grossesse en cas d'IOP. En cas de don d'ovocyte, il existe un risque plus important d'hypertension artérielle, de pré-éclampsie et

d'éclampsie (97). Un traitement par aspirine à faible dose (75 à 150mg/j) peut être discuté (98). Un suivi spécifique avec l'équipe obstétricale est recommandé. Le calcul du risque de trisomie 21 sera réalisé avec l'âge de la donneuse. Un suivi spécialisé est également recommandé en cas d'irradiation périnéale et médiastinale, de chimiothérapie cardiotoxique (anthracyclines) et de syndrome de Turner (2).

En effet, les patientes présentant un syndrome de Turner ont un risque plus élevé de dissection aortique, de décompensation d'insuffisance cardiaque pendant la grossesse ainsi que de pré-éclampsie. Le projet de grossesse nécessite donc une planification en amont avec les différents spécialistes. Une IRM cardiaque pour évaluer le diamètre de l'aorte ainsi qu'un ECG pourront être demandés. Le risque de fausse couche spontanée précoce est élevé à 30% versus 15% dans la population générale. Cela s'explique par l'hypoplasie utérine et le risque d'aneuploïdie. La trisomie 21 est également plus fréquente. Le conseil génétique est essentiel chez ces patientes. Un diagnostic prénatal (DPN) voire un diagnostic préimplantatoire (DPI), en cas d'utilisation d'ovocytes cryopréservés, doivent être proposés. La grossesse est contre-indiquée s'il existe un antécédent de dissection aortique, une hypertension artérielle non contrôlée, une cirrhose ou une hypertension portale (33,77,99).

VI-PERSPECTIVES

De nombreuses thérapeutiques expérimentales sont en cours de développement afin de restaurer la fonction ovarienne et la fertilité des patientes atteintes d'IOP. Ces progrès sont permis par la compréhension des voies de signalisation cellulaires impliquées dans la folliculogénèse. En effet, les anomalies des voies Hippo/Akt peuvent conduire à une baisse de réserve ovarienne importante par hyper activation de la voie de signalisation Akt au stade de follicule primordial entraînant un recrutement massif et incontrôlé du pool folliculaire suivi d'un phénomène d'atrésie. L'AMH permettant le maintien du pool folliculaire en maintenant FOXO3

inactivé, pourrait être dérégulée et jouer un rôle dans l'IOP également (9).

A. Activation ovocytaire in vitro (IVA: In Vitro Activation)

1. Définition

L'IVA a été étudiée pour la première fois par *Kawamura et al.* en 2013 (100). Les auteurs postulent qu'il est possible d'activer les follicules primordiaux en réserve chez les patientes atteintes d'IOP en activant les voies de signalisation cellulaire impliquées dans la maturation ovocytaire (PTEN, PI3K/Akt, Hippo). Sur des modèles murins, la fragmentation suivie de l'allogreffe de tissu ovarien entraîne une croissance folliculaire. Cette technique se base donc sur les variations d'élasticité du microenvironnement ovarien.

La procédure de l'IVA conventionnelle consiste en une biopsie ovarienne par laparoscopie puis, au laboratoire, à une fragmentation du cortex prélevé en cubes de 1 à 2 mm². Ces fragments sont ensuite mis en culture avec des inhibiteurs de PTEN et des activateurs Pi3K-Akt pendant 48 heures. Enfin, on réalise une autogreffe au niveau de la séreuse des trompes de Fallope. Cependant, ces différentes manipulations peuvent endommager le tissu ovarien entraînant une nécrose et une perte de réserve ovarienne (101).

2. Drug-free IVA

Une alternative à la méthode conventionnelle est la « Drug-Free IVA », réalisée uniquement par fragmentation du cortex ovarien sans traitement activateur des voies de signalisation cellulaires. Par altération de la voie Hippo, la translocation nucléaire de YAP dans les cellules de la granulosa produit une cascade de facteurs de croissance et finalement l'activation de la voie PI3K/Akt dans l'ovocyte (101,102). Il y a donc moins de risque de perte ovocytaire puisque

l'on évite une étape d'incubation de 48 heures avant la réalisation de la greffe. De plus, la procédure est réduite à une seule intervention chirurgicale.

Une greffe orthotopique dans la niche ovarienne favorise une reprise de croissance folliculaire et permet d'obtenir une grossesse spontanément. En cas de prise en charge en FIV, les fragments ovariens greffés, moins bien vascularisés, nécessiteraient des doses de gonadotrophines plus importantes que lors d'un protocole classique (103).

3. Intérêt et limites

Ferreri et al. (102) rapportent en 2020, dans une étude de cohorte prospective observationnelle, que 7 patientes sur 14 traitées par « Drug-Free IVA » et âgées en moyenne de 33 ans, développent des follicules. Les patientes présentaient une aménorrhée de 18 mois en moyenne, un taux de FSH moyen de 69,2 mUI/ml (36,9-82,8 mUI/ml) et une AMH de 0,02ng/ml (0,01-0,1 ng/ml). Un traitement par gonadotrophines est instauré immédiatement après l'autogreffe. 5 patientes ont pu bénéficier d'une ponction ovocytaire avec 6 transferts d'embryons au total résultant en 4 grossesses. Le taux de grossesse est donc estimé à 28% dans cette étude. Une première naissance après IVA et FIV avec transfert d'embryon frais a été décrite en 2016 (104). Le premier cas de grossesse après « Drug-free IVA » a été décrit quant à lui en 2018 chez une patiente de 32 ans. Après ponction ovocytaire, 3 ovocytes ont pu être récupérés dont 2 matures. 2 embryons ont été transférés après FIV, permettant une grossesse unique (105).

Ces résultats sont très prometteurs. Cette technique pourrait également s'appliquer aux adolescentes pré-pubères. Toutefois, les effectifs de patientes restent faibles. La plupart des études de cas présentent un biais de sélection important puisque seules les femmes susceptibles de répondre au traitement sont incluses. De plus, il y a peu de recul concernant les

conséquences pour l'embryon (106). Sur le plan tumoral, il existe un risque de réintroduire des cellules cancéreuses avec le greffon après les traitements. En activant les voies de signalisation cellulaire, on risque d'augmenter les dommages sur l'ADN via l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur (PTEN par exemple) entraînant un risque néoplasique (107). Il s'agit donc d'une thérapeutique expérimentale au stade de recherche préclinique. De nouvelles études multicentriques randomisées de forte puissance incluant davantage de patientes sont nécessaires pour valider les données disponibles sur l'IVA.

B. Activation et transfert mitochondrial

1. La mitochondrie

La mitochondrie est le siège du catabolisme des molécules énergétiques. Chaque cellule eucaryote contient des centaines de mitochondries. Elles produisent de l'ATP (adénosine triphosphate), source d'énergie cellulaire, mais également des réactifs oxygénés (ROS). Elles jouent un rôle dans l'apoptose, l'homéostasie calcique, la thermogénèse, les voies de signalisation cellulaire et l'expression des gènes. Le génome mitochondrial est composé d'ADN circulaire double brin de 16,5kb codant pour 13 sous-unités de la chaîne respiratoire. Le reste des protéines mitochondriales sont codées par le génome nucléaire. Il existe donc une synergie entre la mitochondrie et le noyau cellulaire. L'ADN mitochondrial, de transmission maternelle, est amplifié lors de l'ovogenèse.

Le vieillissement ovarien peut être lié à des altérations du génome mitochondrial (108). En effet, chez des patientes présentant une baisse de réserve ovarienne les taux d'ADN mitochondrial sont diminués. La mitochondrie a donc un rôle important dans la qualité ovocytaire et également dans l'embryogenèse par plusieurs mécanismes :

- L'ATP est essentiel pour la croissance ovocytaire.
- En cas de diminution du nombre de copies de l'ADN mitochondrial, la fécondation n'est pas optimale et le développement embryonnaire est anormal
- Le stress oxydatif réduit le nombre de télomères sur les brins d'ADN conduisant à une sénescence ovocytaire accélérée.

La connaissance de ces mécanismes est en faveur du développement de nouvelles thérapies cellulaires.

2. Thérapie de transfert mitochondrial

2.1. Transfert de mitochondries hétérologues

Dans ce cas, la source de mitochondries provient d'une donneuse saine. La 1^{ère} technique développée par « partial cytoplasm transfert » consiste à transplanter le cytoplasme d'une cellule de donneuse dans l'ovocyte d'une patiente. Cela est réalisable en même temps que l'ICSI. Un article paru dans *Lancet* en 1997 (109) rapporte la première naissance après transfert de cytoplasme allogénique. Cependant cette technique a été abandonnée en raison du risque important de transmission de pathologie mitochondriale par l'introduction du matériel génétique de la donneuse.

A l'inverse, les chromosomes métaphasiques associés au fuseau mitotique de l'ovocyte de la patiente peut être placé dans le cytoplasme d'un ovocyte énucléé de donneuse. Cela permet d'éviter la transmission de pathologie mitochondriale à la descendance de la patiente (110). En 2017, chez une patiente atteinte du syndrome de Leigh ayant bénéficié de cette technique, seulement 6% d'ADN mitochondrial est transmis à l'enfant indemne de la pathologie (111).

Ces deux techniques utilisant des cellules hétérologues présentent des limites éthiques. De plus, il manque des données concernant la sécurité notamment pour l'enfant à naître.

2.2. Transfert de mitochondries autologues

La méthode AUGMENT (Autonomous Germline Mitochondrial Energy Transfer) a pour objectif d'obtenir des mitochondries issues d'ovogonies (cellules souches germinales) pour ensuite les transférer dans les ovocytes lors d'une ICSI.

Une étude randomisée monocentrique réalisée en Espagne chez des patientes infertiles retrouve un taux cumulé de naissance après transfert d'embryon de 41,6% avec la méthode AUGMENT versus 41,2% pour les contrôles sans différence significative. De plus, les patientes incluses présentaient une AMH supérieure à 4 pmol/l et un antécédent de ponction ovocytaire avec au moins 5 ovocytes en métaphase II. Il existe donc un biais de sélection important (112). D'autres sources de mitochondries sont possibles comme les hépatocytes et les adipocytes ou les cellules de la granulosa. Cependant, on ne retrouve pas d'amélioration des taux de fécondation des ovocytes sur les modèles animaux.

3. Activation mitochondriale

Différentes molécules permettraient de réactiver la fonction mitochondriale et font l'objet de recherches afin d'améliorer la qualité ovocytaire.

3.1. Coenzyme Q10

Grâce à ses propriétés antioxydantes, il participe au fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. Chez l'animal, il inhibe l'atrésie folliculaire mais il n'existe pas assez de donnée concernant son innocuité (113).

3.2. Resveratrol

Il s'agit du produit le plus étudié. C'est un polyphénol naturel possédant un effet antioxydant et anti-inflammatoire. Il améliore l'activité mitochondriale et la fonction ovarienne mais il a un impact également sur la décidualisation endométriale. Il existe donc un risque de mauvaise implantation de l'embryon s'il est utilisé comme traitement de l'infertilité. Il manque également des données sur le risque tératogène (114,115).

3.3. Mélatonine

La mélatonine a un effet antioxydant permettant la préservation de la longueur des télomères et de la fonction ribosomal. Elle protégerait donc contre le vieillissement ovarien selon certaines études (116). Cependant, le niveau de preuve est insuffisant pour conclure.

En conclusion, les innovations dans le domaine de la thérapie mitochondriale sont très prometteuses. Cependant, il existe un risque de rupture du dialogue entre le génome nucléaire et mitochondrial chez l'embryon par hétéroplasmie et donc un risque de dysfonctionnements physiologiques importants même en l'absence de pathologie mitochondriale (117). Les enjeux éthiques sont également importants dans ce domaine puisque les conséquences à long terme

de telles manipulations cellulaires sont inconnues à ce jour par manque de données chez l'Homme (118).

C. Thérapie par cellules souches

1. Origine des cellules souches

Les cellules souches multipotentes peuvent être programmées au laboratoire, en utilisant des facteurs épigénétiques, pour se différencier en ovogonies et en ovocytes. Les cellules souches issues de moelle osseuse ou les cellules mésenchymateuses issues de sang de cordon ombilical sont le plus fréquemment utilisées dans les études (119).

D'autres tissus peuvent être utilisés. Les adipocytes ont pour avantage d'être faciles à isoler (120). Des études sont en cours sur l'utilisation de cellules issues de sang menstruel qui permettrait un traitement autologue avec une bonne disponibilité. Cependant les patientes présentant une IOP sont en aménorrhée donc des cycles artificiels devraient être induits chez ces femmes afin de récupérer le sang menstruel. Le risque tumoral reste à évaluer (121).

2. Ovogenèse in vitro

L'ovogenèse se compose de trois étapes : la spécification des cellules germinales, l'entrée et la progression en méiose, la croissance et la maturation ovocytaire. Il est possible de recréer, in vitro, un microenvironnement somatique ovarien à partir de cellules souches pluripotentes. Des études précliniques ont été réalisées sur modèle murin (122).

En 2020, une première publication décrit une méthode pour différencier des cellules humaines pluripotentes, au sein d'une niche de cellules somatiques ovariennes fœtales de souris, en ovogonies in vitro (123). En 2021, *Gonen et al.* développent des cellules de Sertoli à partir de cellules souches pluripotentes chez l'humain. Ces cellules ont montré l'expression de gènes spécifiques, une sécrétion d'AMH et une migration ainsi qu'une agrégation spontanée in vitro (124). Cela pourrait permettre de créer un tissu ovarien in vitro voire un ovaire artificiel en développant des biomatériaux à base de collagène, d'alginate et d'acide hyaluronique qui formeraient un tissu de soutien favorisant le développement des cellules souches et contribuant ainsi à long terme à la reprise de fonction ovarienne (125,126).

3. Bénéfices et limites

Une publication chinoise datant de 2020 décrit un essai clinique sur l'allo transplantation de cellules mésenchymateuses de sang de cordon ombilical chez des patientes atteintes d'IOP. 61 patientes sont incluses. Une ponction ovarienne est réalisée pour administrer le traitement. Les patientes reçoivent 3 injections au total. Le suivi est réalisé à 6 mois. Les auteurs rapportent 4 grossesses avec naissances vivantes. Il n'y a pas de groupe contrôle dans cette étude (127). En 2016, une méta-analyse démontre que la transplantation de fibres de collagènes associées à des cellules souches de sang de cordon ombilical chez des patientes atteintes d'IOP peut réactiver leur fonction ovarienne avec la mise en évidence d'une baisse de la FSH (Différence moyenne standardisée : -1,330 IC 95% : -2,095-0,565 p<0,001), une augmentation du taux d'œstradiol (DMS: 2,334 IC95% : 1,350-3,319, p<0,001) et du nombre de follicules antraux (DMS: 1,871 IC95% : 1,226-2,516 p<0,001) (128). Cependant le nombre de patientes incluses reste faible.

Actuellement il existe une réelle problématique éthique et réglementaire par rapport à l'utilisation des cellules souches en fonction des pays. De plus, la technique de transplantation est invasive et il existe un risque important de réaction immunitaire en cas de greffe allogénique. Il est nécessaire de réaliser de nouvelles études chez l'Homme car les modèles animaux présentent des limites notamment d'un point de vue immunologique. Le risque tumoral par mauvaise différenciation des cellules souches, prolifération et mutation génétique n'a pas été suffisamment évalué (129).

D'un point de vue méthodologique, l'induction de l'IOP dans les modèles animaux via des thérapeutiques comme le cyclophosphamide ou d'autres chimiothérapies entraîne une variabilité des résultats en fonction du type de traitement utilisé. Il existe également un risque de reprise spontanée d'une fonction ovarienne après clairance des traitements qui peut fausser les résultats de ces études. Il n'existe pas à ce jour de protocole standardisé pour la greffe de cellules souches (dose, mode d'administration, type de cellule souche) (130).

D. Injection intra ovarienne de plasma riche en plaquettes (PRP)

La centrifugation de sang périphérique permet d'obtenir un plasma très riche en plaquettes ayant des propriétés régénératives. Le mécanisme d'action est mal connu et peu étudié. Les alpha-granules plaquettaires contiennent des facteurs de croissance qui stimuleraient le développement folliculaire ainsi que des facteurs angiogéniques (131).

Une étude a été réalisée en 2020 chez 30 patientes présentant une IOP selon les critères d'inclusion de l'ESHRE. Les auteurs ont évalué la restauration des cycles après injection intra ovarienne de PRP (par ponction ovarienne transvaginale et injection de 4ml de PRP autologue dans chaque ovaire). 18 femmes sur 30 (60%) retrouvent des cycles et une baisse significative du taux de FSH (suivi sur 3 mois). 3 patientes sur ces 18 (soit 10% des 30 patientes incluses dans l'étude) ont eu une grossesse spontanée. On observe de meilleurs résultats chez les patientes avec une FSH plus basse et une AMH plus élevée (132). Une autre publication portant sur 311 femmes âgées de 24 à 40 ans, met en évidence 23 grossesses spontanées après traitement par PRP (7,4%). 201 patientes développent des follicules antraux et réalisent une FIV (64,8%) avec un transfert d'embryon pour 57 d'en elles. Le taux de grossesse au total dans cette étude est estimé à 8% (133). En 2020, une patiente de 37 ans atteinte d'IOP, avec une AMH <0,02ng/ml et une FSH à 63 mUI/ml, reçoit une injection intra ovarienne de PRP associé à des gonadotrophines pour stimulation ovarienne avant FIV (150UI de FSH et 75UI de LH) : 3 embryons ont pu être transférés résultant en une grossesse gémellaire (134).

Ce traitement semble prometteur puisqu'il présenterait peu d'effets secondaires rapportés à ce jour. Il s'agit d'un produit autologue sans risque de réaction de rejet immunitaire et facilement disponible. Cependant, l'injection de PRP n'est pas adaptée aux patientes présentant des pathologies de la coagulation, une thrombopénie ou des cancers hématologiques. Les effets indésirables dû à l'injection peuvent être une infection, une perforation ou un saignement. Il existe également un risque de prolifération cellulaire. Il manque des données concernant l'effet du traitement sur l'embryon.

E. Micro-ARN

Il s'agit de petits ARN non codant régulant l'expression génique. Ils sont impliqués dans les mécanismes d'apoptose, de prolifération et de différenciation cellulaire. Ces micro-ARN pourraient jouer un rôle dans la physiologie ovarienne et notamment dans le processus d'ovulation. Il y aurait également un intérêt à les utiliser comme biomarqueurs de l'infertilité.

En 2013, dans la revue *Human Reproduction*, une équipe applique le transfert de micro-ARN dans les cellules de la granulosa de souris. L'expression de miR-27a diminue significativement le taux de maturation ovocytaire. S'il est inhibé, le taux de maturation est multiplié par 1,5 à 2 (135). Plus tard, la recherche s'est intéressée à des classes de micro ARN spécifiques pouvant être impliqués dans l'IOP. Par exemple, l'expression de miR-22-3p semble significativement plus basse chez les patientes atteintes d'IOP comparé à un groupe contrôle de 140 femmes, selon une publication chinoise (136).

Toutefois, les données disponibles ne sont pas suffisantes à ce jour et des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'intérêt thérapeutique des inhibiteurs de certains micro-ARN pour réactiver la fonction ovarienne des patientes atteintes d'IOP.

Au total, de nombreuses nouvelles thérapeutiques sont actuellement en cours d'évaluation afin de retrouver une fonction ovarienne chez les femmes atteintes d'IOP. Certains traitements peuvent être couplés à une prise en charge en procréation médicalement assistée comme l'IVA ou l'utilisation de PRP. Ces avancées sont très prometteuses. Cependant, en France et en Europe, il existe des limites éthiques à leur application chez l'Homme. De plus il manque des données importantes sur la sécurité de tels traitements. Leur effet immunologique et tumoral reste à évaluer. Des études de forte puissance randomisées incluant davantage de patientes sont nécessaires afin d'approfondir les connaissances disponibles à ce jour.

REFERENCES

1. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *The Lancet*. 11 sept 2010;376(9744):911-21.
2. The ESHRE Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 1 mai 2016;31(5):926-37.
3. Zarek SM, Mitchell EM, Sjaarda LA, Mumford SL, Silver RM, Stanford JB, et al. Is Anti-Müllerian Hormone Associated With Fecundability? Findings From the EAGeR Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2015;100(11):4215-21.
4. Streuli I, de Mouzon J, Paccolat C, Chapron C, Petignat P, Irion OP, et al. AMH concentration is not related to effective time to pregnancy in women who conceive naturally. *Reprod Biomed Online*. févr 2014;28(2):216-24.
5. 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*. janv 2018;35(1):17-23.
6. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 4 juill 2019;22(4):403-11.
7. Lew R. Natural history of ovarian function including assessment of ovarian reserve and premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. févr 2019;55:2-13.
8. Hsueh AJW, Kawamura K, Cheng Y, Fauser BCJM. Intraovarian Control of Early Folliculogenesis. *Endocr Rev*. 2 févr 2015;36(1):1-24.
9. Fiorentino G, Cimadomo D, Innocenti F, Soscia D, Vaiarelli A, Ubaldi FM, et al. Biomechanical forces and signals operating in the ovary during folliculogenesis and their dysregulation: implications for fertility. *Hum Reprod Update*. 5 janv 2023;29(1):1-23.
10. Wesevich V, Kellen AN, Pal L. Recent advances in understanding primary ovarian insufficiency. *F1000Research*. 7 sept 2020;9:1101.
11. Shah JS, Sabouni R, Cayton Vaught KC, Owen CM, Albertini DF, Segars JH. Biomechanics and mechanical signaling in the ovary: a systematic review. *J Assist Reprod Genet*. juill 2018;35(7):1135-48.
12. Mauri D, Gazouli I, Zarkavelis G, Papadaki A, Mavroeidis L, Gkoura S, et al. Chemotherapy Associated Ovarian Failure. *Front Endocrinol*. 8 déc 2020;11:572388.
13. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online*. 1 févr 2010;20(2):280-5.
14. Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature Ovarian Insufficiency - an update on recent advances in understanding and management. *F1000Research*; 2017

15. Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol.* 1 avr 2005;6(4):209-18.
16. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, et al. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas.* 1 mai 2021;147:53-63.
17. Tariq S, Anderson J, Burns F, Delpech V, Gilson R, Sabin C. The menopause transition in women living with HIV: current evidence and future avenues of research. *J Virus Erad.* 2(2):114-6.
18. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health.* 7 avr 2017;16:37.
19. 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 Elmsford N.* juin 2012;33(3):269-79.
20. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. *J Assist Reprod Genet.* nov 2019;36(11):2207-15.
21. Domniz N, Meirow D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1 oct 2019;60:42-55.
22. Chen J, Wu S, Wang M, Zhang H, Cui M. A review of autoimmunity and immune profiles in patients with primary ovarian insufficiency. *Medicine (Baltimore).* 23 déc 2022;101(51):e32500.
23. Vogt EC, Breivik L, Røyrvik EC, Grytaas M, Husebye ES, Øksnes M. Primary Ovarian Insufficiency in Women With Addison's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 4 mars 2021;106(7):e2656-63.
24. Osuka S, Iwase A, Goto M, Takikawa S, Nakamura T, Murase T, et al. Thyroid Autoantibodies do not Impair the Ovarian Reserve in Euthyroid Infertile Women: A Cross-Sectional Study. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* juill 2018;50(7):537-42.
25. Ulug P, Oner G, Kasap B, Akbas EM, Ozcicek F. Evaluation of Ovarian Reserve Tests in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(1):85-8.
26. Liu H, Wei X, Sha Y, Liu W, Gao H, Lin J, et al. Whole-exome sequencing in patients with premature ovarian insufficiency: early detection and early intervention. *J Ovarian Res.* 22 sept 2020;13(1):114.
27. Turkyilmaz A, Alavanda C, Ates EA, Geckinli BB, Polat H, Gokcu M, et al. Whole-exome sequencing reveals new potential genes and variants in patients with premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet.* 1 mars 2022;39(3):695-710.
28. Eskenazi S, Bachelot A, Hugon-Rodin J, Plu-Bureau G, Gompel A, Catteau-Jonard S, et al. Next Generation Sequencing Should Be Proposed to Every Woman With "Idiopathic" Primary Ovarian Insufficiency. *J Endocr Soc.* 1 mars 2021;5(7):bvab032.
29. Heddar A, Ogur C, Da Costa S, Braham I, Billaud-Rist L, Findikli N, et al. Genetic landscape of a large cohort of Primary Ovarian Insufficiency: New genes and pathways and implications for personalized medicine. *eBioMedicine.* 1 oct 2022;84:104246.

30. Whigham CA, Vollenhoven B, Vincent AJ. Reproductive health in Turner syndrome: A narrative review. *Prenat Diagn.*
31. Fiot E, Alauze B, Donadille B, Samara-Boustani D, Houang M, De Filippo G, et al. Turner syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (NDCP; National Diagnosis and Care Protocol). *Orphanet J Rare Dis.* 12 juill 2022;17(Suppl 1):261.
32. Donadille B, Rousseau A, Zenaty D, Cabrol S, Courtillot C, Samara-Boustani D, et al. Cardiovascular findings and management in Turner syndrome: insights from a French cohort. *Eur J Endocrinol.* oct 2012;167(4):517-22.
33. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 1 sept 2017;177(3):G1-70.
34. Di-Battista A, Moysés-Oliveira M, Melaragno MI. Genetics of premature ovarian insufficiency and the association with X-autosome translocations. *Reprod Camb Engl.* oct 2020;160(4):R55-64.
35. Lundgaard Riis M, Nielsen JE, Hagen CP, Rajpert-De Meyts E, Græm N, Jørgensen A, et al. Accelerated loss of oogonia and impaired folliculogenesis in females with Turner syndrome start during early fetal development. *Hum Reprod.* 1 nov 2021;36(11):2992-3002.
36. Viuff M, Gravholt CH. Turner Syndrome and Fertility. *Ann Endocrinol.* 1 août 2022;83(4):244-9.
37. Stagi S, di Tommaso M, Scalini P, Lapi E, Losi S, Bencini E, et al. Triple X syndrome and puberty: focus on the hypothalamus-hypophysis-gonad axis. *Fertil Steril.* juin 2016;105(6):1547-53.
38. Davis SM, Soares K, Howell S, Cree-Green M, Buyers E, Johnson J, et al. Diminished ovarian reserve in girls and adolescents with Trisomy X Syndrome. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* nov 2020;27(11):1985.
39. Rosario R, Anderson R. The molecular mechanisms that underlie fragile X-associated premature ovarian insufficiency: is it RNA or protein based? *Mol Hum Reprod.* 10 août 2020;26(10):727-37.
40. Rosario R, Stewart HL, Choudhury NR, Michlewski G, Charlet-Berguerand N, Anderson RA. Evidence for a fragile X messenger ribonucleoprotein 1 (FMR1) mRNA gain-of-function toxicity mechanism contributing to the pathogenesis of fragile X-associated premature ovarian insufficiency. *FASEB J.* 2022;36(11):e22612.
41. Allen EG, Charen K, Hipp HS, Shubeck L, Amin A, He W, et al. Refining the risk for fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI) by FMR1 CGG repeat size. *Genet Med.* 1 sept 2021;23(9):1648-55.
42. Awasthi P, Foiani M, Kumar A. ATM and ATR signaling at a glance. *J Cell Sci.* 1 déc 2015;128(23):4255-62.
43. Fouquet B, Pawlikowska P, Caburet S, Guigon C, Mäkinen M, Tanner L, et al. A homozygous FANCM mutation underlies a familial case of non-syndromic primary ovarian insufficiency. *eLife.* 6:e30490.

44. Tsui V, Crismani W. The Fanconi Anemia Pathway and Fertility. *Trends Genet.* 1 mars 2019;35(3):199-214.
45. Caburet S, Heddar A, Dardillac E, Creux H, Lambert M, Messiaen S, et al. Homozygous hypomorphic BRCA2 variant in primary ovarian insufficiency without cancer or Fanconi anaemia trait. *J Med Genet.* 1 juin 2020;jmedgenet-2019-106672.
46. Méjécasse C, Nigam C, Moosajee M, Bladen JC. The Genetic and Clinical Features of FOXL2-Related Blepharophimosis, Ptosis and Epicanthus Inversus Syndrome. *Genes.* mars 2021;12(3):364.
47. Lerat J, Jonard L, Loundon N, Christin-Maitre S, Lacombe D, Goizet C, et al. An Application of NGS for Molecular Investigations in Perrault Syndrome: Study of 14 Families and Review of the Literature. *Hum Mutat.* déc 2016;37(12):1354-62.
48. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet.* 2017;91(2):183-98.
49. Jiao X, Ke H, Qin Y, Chen ZJ. Molecular Genetics of Premature Ovarian Insufficiency. *Trends Endocrinol Metab.* 1 nov 2018;29(11):795-807.
50. Derks B, Rivera-Cruz G, Hagen-Lillevik S, Vos EN, Demirbas D, Lai K, et al. The hypergonadotropic hypogonadism conundrum of classic galactosemia. *Hum Reprod Update.* 13 déc 2022;dmac041.
51. Thakur M, Feldman G, Puscheck EE. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *J Assist Reprod Genet.* 1 janv 2018;35(1):3-16.
52. Zhang Q yan, Li X, Zhou X yu, Li Y, Zhang J, Zhang X fei, et al. Study of differential proteomics in granulosa cells of premature ovarian insufficiency (POI) and the roles and mechanism of RAC1 in granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol.* 15 sept 2022;555:111719.
53. Christin-Maitre S, Givony M, Albarel F, Bachelot A, Bidet M, Blanc JV, et al. Position statement on the diagnosis and management of premature/primary ovarian insufficiency (except Turner Syndrome). *Ann Endocrinol.* déc 2021;82(6):555-71.
54. Nelson SM, Davis SR, Kalantaridou S, Lumsden MA, Panay N, Anderson RA. Anti-Müllerian hormone for the diagnosis and prediction of menopause: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 18 janv 2023;dmac045.
55. Xu X, Jones M, Mishra GD. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort. *Hum Reprod.* 1 janv 2020;35(1):203-11.
56. 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.* sept 2016;39(9):983-90.
57. Costa GPO, Ferreira-Filho ES, Simoes R dos S, Soares-Junior JM, Baracat EC, Maciel GAR. Impact of hormone therapy on the bone density of women with premature ovarian insufficiency: A systematic review. *Maturitas.* 1 janv 2023;167:105-12.

58. Podfigurna A, Maciejewska-Jeske M, Nadolna M, Mikolajska-Ptas P, Szeliga A, Bilinski P, et al. Impact of Hormonal Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Premature Ovarian Insufficiency Patients. *J Clin Med*. 7 déc 2020;9(12):3961.
59. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A, 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 Prev Cardiol*. janv 2016;23(2):178-86.
60. Torbati T, Shufelt C, Wei J, Noel Bairey Merz C. Premature menopause and cardiovascular disease: can we blame estrogen? *Eur Heart J*. 21 oct 2022;43(40):4158-60.
61. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JSE, Fauser BCJM, Chowdhury R, et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 1 oct 2016;1(7):767-76.
62. Stevenson JC, Collins P, Hamoda H, Lambrinoukaki I, Maas AHEM, Maclaran K, et al. Cardiometabolic health in premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 3 sept 2021;24(5):474-80.
63. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. nov 2019;4(11):e553-64.
64. Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open*. 2017;2017(2):hox007.
65. McDonald IR, Welt CK, Dwyer AA. Health-related quality of life in women with primary ovarian insufficiency: a scoping review of the literature and implications for targeted interventions. *Hum Reprod Oxf Engl*. 24 nov 2022;37(12):2817-30.
66. Xi D, Chen B, Tao H, Xu Y, Chen G. The risk of depressive and anxiety symptoms in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health*. 1 févr 2023;26(1):1-10.
67. Maki PM, Thurston RC. Menopause and Brain Health: Hormonal Changes Are Only Part of the Story. *Front Neurol*. 2020
68. Hogervorst E, Craig J, O'Donnell E. Cognition and mental health in menopause: A review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. mai 2022;81:69-84.
69. Georgakis MK, Beskou-Kontou T, Theodoridis I, Skalkidou A, Petridou ETh. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 1 août 2019;106:9-19.
70. Rocca WA, Smith CY, Gazzuola Rocca L, Savica R, Mielke MM. Association of Premenopausal Bilateral Oophorectomy With Parkinsonism and Parkinson Disease. *JAMA Netw Open*. 26 oct 2022;5(10):e2238663.
71. Gosset A, Claeys JM, Huyghe E, Tremollieres F. Sexual function and quality of life in women with idiopathic premature ovarian insufficiency. *J Sex Med*. 6 mars 2023;qdad006.

72. Javadpour S, Sharifi N, Mosallanezhad Z, Rasekhjahromi A, Jamali S. Assessment of premature menopause on the sexual function and quality of life in women. *Gynecol Endocrinol.* avr 2021;37(4):307-11.
73. Andrea R. Genazzani et al. Hormone therapy in the postmenopausal years: considering benefits and risks in clinical practice. *Human reproduction update.* 2021
74. Gu Y, Xu Y. Successful Spontaneous Pregnancy and Live Birth in a Woman With Premature Ovarian Insufficiency and 10 Years of Amenorrhea: A Case Report. *Front Med.* 7 févr 2020;7:18.
75. He Y, Wang W, Wu C, Li W, Liu H, Wei Z. Spontaneous pregnancy after tracking ovulation during menstruation: A case report of a woman with premature ovarian insufficiency and repeated failure of in vitro fertilization. *Front Med.* 2022
76. 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.* déc 2011;96(12):3864-72.
77. Calanchini M, Aye CYL, Orchard E, Baker K, Child T, Fabbri A, et al. Fertility issues and pregnancy outcomes in Turner syndrome. *Fertil Steril.* 1 juill 2020;114(1):144-54.
78. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtilot C, Salenave S, Brac de la Perrière A, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod.* 1 avr 2016;31(4):782-8.
79. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril.* 1 déc 2016;106(7):1588-99.
80. Lekovic D, Miljic P, Dmitrovic A, Thachil J. How do you decide on hormone replacement therapy in women with risk of venous thromboembolism? *Blood Rev.* mai 2017;31(3):151-7.
81. Kanj RV, Ofei-Tenkorang NA, Altaye M, Gordon CM. Evaluation and Management of Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Adults. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* févr 2018;31(1):13-8.
82. Crofton PM, Evans N, Bath LE, Warner P, Whitehead TJ, Critchley HOD, et al. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf).* déc 2010;73(6):707-14.
83. 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.
84. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertens Dallas Tex* 1979. mai 2009;53(5):805-11.
85. LaVasseur C, Neukam S, Kartika T, Samuelson Bannow B, Shatzel J, DeLoughery TG. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. *Res Pract Thromb Haemost.* 23 août 2022;6(6):e12763.

86. Nitschke AS, do Valle HA, Dawson L, Kwon JS, Hanley GE. Long-Term Non-Cancer Risks in People with BRCA Mutations following Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy and the Role of Hormone Replacement Therapy: A Review. *Cancers*. janv 2023;15(3):711.
87. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11).
88. Yeung TWY, Li RHW, Lee VCY, Ho PC, Ng EHY. A randomized double-blinded placebo-controlled trial on the effect of dehydroepiandrosterone for 16 weeks on ovarian response markers in women with primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2013;98(1):380-8.
89. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS, et al. Breast Cancer, Endometrial Cancer, and Cardiovascular Events in Participants who used Vaginal Estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause N Y N*. janv 2018;25(1):11-20.
90. Crandall CJ, Mehta JM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms: A Review. *JAMA*. 7 févr 2023;329(5):405-20.
91. Trémollières FA, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecerf JM, Duclos M, et al. Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillissement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines. *Maturitas*. 1 sept 2022;163:62-81.
92. Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, Demeestere I, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation†. *Hum Reprod Open*. 14 nov 2020;2020(4):hoaa052.
93. Cobo A, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A. Oocyte vitrification for fertility preservation for both medical and nonmedical reasons. *Fertil Steril*. 1 mai 2021;115(5):1091-101.
94. Bollig KJ, Mainigi M, Senapati S, Lin AE, Levitsky LL, Bamba V. Turner syndrome: fertility counselling in childhood and through the reproductive lifespan. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 1 févr 2023;30(1):16-26.
95. Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA, Herraiz S, Mirabet V, Iniesta I, et al. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. mars 2018;109(3):478-485.e2.
96. Soares M, Sahrari K, Amorim CA, Saussoy P, Donnez J, Dolmans MM. Evaluation of a human ovarian follicle isolation technique to obtain disease-free follicle suspensions before safely grafting to cancer patients. *Fertil Steril*. sept 2015;104(3):672-680.e2.
97. Letur H, Peigné M, Ohl J, Cédric-Durnerin I, Mathieu-D'Argent E, Scheffler F, et al. Hypertensive pathologies and egg donation pregnancies: Results of a large comparative cohort study. *Fertil Steril*. août 2016;106(2):284-90.
98. van der Hoorn ML, van Bentem K, Lashley E. Evidence-Based Pre-Pregnancy Counseling for Oocyte Donation Pregnancies: a Systematic Review and Guide for Physicians. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. déc 2022;29(12):3311-20.

99. Cabanes L, Chalas C, Christin-Maitre S, Donadille B, Felten ML, Gaxotte V, et al. Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 sept 2010;152(1):18-24.
100. 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.* 22 oct 2013;110(43):17474-9.
101. Devenuto L, Quintana R, Quintana T. In vitro activation of ovarian cortex and autologous transplantation: A novel approach to primary ovarian insufficiency and diminished ovarian reserve. *Hum Reprod Open.* 16 nov 2020;2020(4):hoaa046.
102. Ferreri J, Fàbregues F, Calafell JM, Solernou R, Borrás A, Saco A, et al. Drug-free in-vitro activation of follicles and fresh tissue autotransplantation as a therapeutic option in patients with primary ovarian insufficiency. *Reprod Biomed Online.* févr 2020;40(2):254-60.
103. Kawamura K, Ishizuka B, Hsueh AJW. Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. *Reprod Biomed Online.* févr 2020;40(2):245-53.
104. Zhai J, Yao G, Dong F, Bu Z, Cheng Y, Sato Y, et al. In Vitro Activation of Follicles and Fresh Tissue Auto-transplantation in Primary Ovarian Insufficiency Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2016;101(11):4405-12.
105. Fabregues F, Ferreri J, Calafell JM, Moreno V, Borrás A, Manau D, et al. Pregnancy after drug-free in vitro activation of follicles and fresh tissue autotransplantation in primary ovarian insufficiency patient: a case report and literature review. *J Ovarian Res.* 31 août 2018;11(1):76.
106. Griesinger G, Fauser BCJM. Drug-free in-vitro activation of ovarian cortex; can it really activate the 'ovarian gold reserve'? *Reprod Biomed Online.* 1 févr 2020;40(2):187-9.
107. Maidarti M, Clarkson YL, McLaughlin M, Anderson RA, Telfer EE. Inhibition of PTEN activates bovine non-growing follicles in vitro but increases DNA damage and reduces DNA repair response. *Hum Reprod Oxf Engl.* févr 2019;34(2):297-307.
108. Wang T, Zhang M, Jiang Z, Seli E. Mitochondrial dysfunction and ovarian aging. *Am J Reprod Immunol.* 2017;77(5):e12651.
109. Cohen J, Scott R, Schimmel T, Levron J, Willadsen S. Birth of infant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs. *The Lancet.* 19 juill 1997;350(9072):186-7.
110. Kang E, Wu J, Gutierrez NM, Koski A, Tippner-Hedges R, Agaronyan K, et al. Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Nature.* 8 déc 2016;540(7632):270-5.
111. Zhang J, Liu H, Luo S, Lu Z, Chávez-Badiola A, Liu Z, et al. Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease. *Reprod Biomed Online.* 1 avr 2017;34(4):361-8.
112. Labarta E, de Los Santos MJ, Herraiz S, Escribá MJ, Marzal A, Buigues A, et al. Autologous mitochondrial transfer as a complementary technique to intracytoplasmic sperm injection to improve embryo quality in patients undergoing in vitro fertilization-a randomized pilot study. *Fertil Steril.* janv 2019;111(1):86-96.

113. Ben-Meir A, Burstein E, Borrego-Alvarez A, Chong J, Wong E, Yavorska T, et al. Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging. *Aging Cell.* oct 2015;14(5):887-95.
114. Ochiai A, Kuroda K. Preconception resveratrol intake against infertility: Friend or foe? *Reprod Med Biol.* avr 2020;19(2):107-13.
115. Liu M, Yin Y, Ye X, Zeng M, Zhao Q, Keefe DL, et al. Resveratrol protects against age-associated infertility in mice. *Hum Reprod Oxf Engl.* mars 2013;28(3):707-17.
116. Tamura H, Kawamoto M, Sato S, Tamura I, Maekawa R, Taketani T, et al. Long-term melatonin treatment delays ovarian aging. *J Pineal Res.* mars 2017;62(2).
117. Takeda K. Functional consequences of mitochondrial mismatch in reconstituted embryos and offspring. *J Reprod Dev.* 18 déc 2019;65(6):485-9.
118. Darbandi S, Darbandi M, Khorram Khorshid HR, Sadeghi MR, Agarwal A, Sengupta P, et al. Ooplasmic transfer in human oocytes: efficacy and concerns in assisted reproduction. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 2 oct 2017;15(1):77.
119. Na J, Kim GJ. Recent trends in stem cell therapy for premature ovarian insufficiency and its therapeutic potential: a review. *J Ovarian Res.* 23 juin 2020;13:74.
120. Green LJ, Zhou H, Padmanabhan V, Shikanov A. Adipose-derived stem cells promote survival, growth, and maturation of early-stage murine follicles. *Stem Cell Res Ther.* 21 mars 2019;10(1):102.
121. Feng P, Li P, Tan J. Human Menstrual Blood-Derived Stromal Cells Promote Recovery of Premature Ovarian Insufficiency Via Regulating the ECM-Dependent FAK/AKT Signaling. *Stem Cell Rev.* 2019;15(2):241-55.
122. Wang H, Liu L, Liu C, Wang L, Chen J, Wang H, et al. Induction of meiosis by embryonic gonadal somatic cells differentiated from pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 20 déc 2021;12(1):607.
123. Yamashiro C, Sasaki K, Yokobayashi S, Kojima Y, Saitou M. Generation of human oogonia from induced pluripotent stem cells in culture. *Nat Protoc.* avr 2020;15(4):1560-83.
124. Yoshino T, Suzuki T, Nagamatsu G, Yabukami H, Ikegaya M, Kishima M, et al. Generation of ovarian follicles from mouse pluripotent stem cells. *Science.* 16 juill 2021;373(6552):eabe0237.
125. 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. *Sci China Life Sci.* déc 2018;61(12):1554-65.
126. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, Obata Y, Hirao Y, Hamada N, et al. Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature.* 10 nov 2016;539(7628):299-303.
127. Yan L, Wu Y, Li L, Wu J, Zhao F, Gao Z, et al. Clinical analysis of human umbilical cord mesenchymal stem cell allotransplantation in patients with premature ovarian insufficiency. *Cell Prolif.* 29 oct 2020;53(12):e12938.

128. Chen L, Guo S, Wei C, Li H, Wang H, Xu Y. Effect of stem cell transplantation of premature ovarian failure in animal models and patients: A meta-analysis and case report. *Exp Ther Med.* mai 2018;15(5):4105-18.
129. Yamanaka S. Pluripotent Stem Cell-Based Cell Therapy—Promise and Challenges. *Cell Stem Cell.* 1 oct 2020;27(4):523-31.
130. Besikcioglu HE, Saribas GS, Ozogul C, Tiryaki M, Kilic S, Pınarlı FA, et al. Determination of the effects of bone marrow derived mesenchymal stem cells and ovarian stromal stem cells on follicular maturation in cyclophosphamide induced ovarian failure in rats. *Taiwan J Obstet Gynecol.* janv 2019;58(1):53-9.
131. Ahmadian S, Sheshpari S, Pazhang M, Bedate AM, Beheshti R, Abbasi MM, et al. Intra-ovarian injection of platelet-rich plasma into ovarian tissue promoted rejuvenation in the rat model of premature ovarian insufficiency and restored ovulation rate via angiogenesis modulation. *Reprod Biol Endocrinol.* 5 août 2020;18(1):78.
132. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Grigoriadis S, Pantou A, Tsioulou P, Maziotis E, et al. Reactivating Ovarian Function through Autologous Platelet-Rich Plasma Intraovarian Infusion: Pilot Data on Premature Ovarian Insufficiency, Perimenopausal, Menopausal, and Poor Responder Women. *J Clin Med.* 10 juin 2020;9(6):1809.
133. Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, Karaosmanoglu O, Kopuk SY, Scott RT, et al. Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging.* 5 juin 2020;12(11):10211-22.
134. Hsu CC, Hsu L, Hsu I, Chiu YJ, Dorjee S. Live Birth in Woman With Premature Ovarian Insufficiency Receiving Ovarian Administration of Platelet-Rich Plasma (PRP) in Combination With Gonadotropin: A Case Report. *Front Endocrinol.* 2020;11:50.
135. Kim YJ, Ku SY, Kim YY, Liu HC, Chi SW, Kim SH, et al. MicroRNAs transfected into granulosa cells may regulate oocyte meiotic competence during in vitro maturation of mouse follicles. *Hum Reprod Oxf Engl.* nov 2013;28(11):3050-61.
136. Dang Y, Zhao S, Qin Y, Han T, Li W, Chen ZJ. MicroRNA-22-3p is down-regulated in the plasma of Han Chinese patients with premature ovarian failure. *Fertil Steril.* mars 2015;103(3):802-807.e1.

AUTEURE : Nom : AYACH

Prénom : Marie

Date de soutenance : 20 avril 2023

Titre de la thèse : L'insuffisance ovarienne prématurée, mise à jour des connaissances et perspectives thérapeutiques : Une revue de la littérature

Thèse - Médecine – Lille 2023

Cadre de classement : Médecine

DES: Gynécologie médicale

Mots-clés : Insuffisance ovarienne prématurée, génétique, complications, traitement hormonal, perspectives thérapeutiques

Résumé :

L'insuffisance ovarienne prématurée se définit par une perte de la fonction ovarienne avant l'âge de 40 ans. Sa prévalence est estimée à plus de 1% de la population féminine. Les mécanismes physiopathologiques en jeu impliquent un grand nombre de gènes ayant un rôle dans la maturation et l'activation folliculaire via les voies de signalisation cellulaire Hippo/PI3K/Akt. De nombreuses complications découlent de l'état d'hypoestrogénie engendré par l'IOP notamment sur le plan cardiovasculaire, osseux et neuropsychologique. La fertilité des patientes est également altérée. Un traitement hormonal substitutif doit être proposé aux femmes atteintes d'IOP en tenant compte de leur besoin contraceptif et de leurs facteurs de risques. Il s'agit du traitement le plus efficace disponible à ce jour pour limiter la perte de densité minérale osseuse de ces patientes et améliorer leur qualité de vie. La pilule oestroprogestative peut également être proposée en cas de souhait de contraception. Les contre-indications au THS sont limitées. Ce traitement ne doit pas être prescrit en cas d'antécédent personnel de cancer du sein. Dans les autres situations, la balance bénéfice-risque doit être évaluée et les modalités d'administration adaptées. Concernant la prise en charge de la fertilité, peu de techniques sont disponibles à l'heure actuelle. Les nouvelles connaissances en génétique pourraient permettre le développement de traitements innovants afin de réactiver la fonction ovarienne des patientes souffrant d'IOP. Des études de forte puissance seront nécessaires pour valider ces hypothèses.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

**Assesseurs : Madame le Docteur Camille GRYSOLE
Madame le Docteur Virginie SIMON**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN