

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Insuffisance ovarienne prématurée/primitive **(en dehors du syndrome de Turner)**

**Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la
croissance et du développement (CRMERCD)**

Filière FIRENDO

Mars 2021

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	6
1. Définition, épidémiologie.....	7
1.1. Définition	7
1.2. Épidémiologie	8
1.3. Facteurs de risques	9
2. Les critères du diagnostic et l'histoire naturelle de la pathologie.....	9
2.1 Les critères du diagnostic	9
2.2 Histoire naturelle	12
2.2.1 Densité minérale osseuse	12
2.2.2 Maladie cardiovasculaire (MCV)	13
2.2.3 Infertilité	13
2.2.4 Impact sur la fonction sexuelle	13
2.2.5 Les aspects psychosociaux et la dépression	14
2.2.6 Pathologies auto-immunes associées	14
2.2.7 Le risque de cancer	14
2.2.8 Effets sur la cognition	14
2.2.9 Espérance de vie	15
3. Les différentes étiologies	15
3.1 La chirurgie ovarienne	16
3.2 Étiologie toxique (chimiothérapie, radiothérapie), virale et environnementale	16
3.2.1 Étiologie toxique	16
3.2.1.1 La chimiothérapie	16
3.2.1.2 La radiothérapie	18
3.2.2 Étiologie infectieuse	18
3.2.3 Toxicité potentielle de l'environnement	18
3.3 Génétique	19
3.4 Origines auto-immunes	22
4. Bilan étiologique et retentissements	23
4.1 Bilan génétique	23
4.2 Bilan auto-immun	24
4.3 Bilan infectieux	24
4.4 Bilan de retentissement	24
4.4.1 Bilan de retentissement osseux	24
4.4.2 Bilan du retentissement gynécologique, y compris la fertilité	24
5. Traitement hormonal substitutif.....	25
5.1 Buts du traitement estrogénique	25
5.2 Le THS contraceptif ou non contraceptif	25
5.2.1 Induction pubertaire	25
5.2.2 Doses de traitement	26
5.2.3 Voies et schémas d'administration du traitement	27
5.2.4 Nécessité ou non de contraception	27
5.2.5 Autres traitements	28
5.2.6 Les effets du THS	28
5.2.7 Quelques situations particulières	30
5.3 Quelle surveillance pour le THS ?	30
6. La prise en charge de la fertilité.....	31

6.1	La prévention de l'infertilité avec la préservation de la fertilité et la thématique de la réversibilité éventuelle de l'IOP	31
6.1.1	Prévention de l'infertilité	31
6.1.2	Préservation ovocytaire ou ovarienne avant l'apparition de l'IOP	31
6.2	Réversibilité éventuelle de l'IOP	33
6.3	Le don d'ovocytes	33
6.4	Les techniques d'avenir	34
6.4.1	Activation folliculaire <i>in vitro</i> des petits follicules	34
6.4.2	Cellules souches ou ovaires <i>in vitro</i>	34
6.4.3	Traitement médicaux/moléculaires	34
7.	Accompagnement des patientes	35
7.1	Prise en charge et suivi psychologique	35
7.2	Éducation thérapeutique de la patiente	35
8	Réseau de soins	37
9	Réseau associatif	37
10.	Annexe 1 : recherche documentaire et sélection des articles	38
11.	Annexe 2 : liste des participants	41
12	Annexe 3 : Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire	42
13	Références bibliographiques	43

Liste des abréviations

AA	Agents alkylants
ACPA	Analyse chromosomique par puce à ADN
AIRE	<i>Auto-Immune REgulator</i>
AMH	Hormone anti-müllérienne
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Assistance médicale à la procréation
AP	Aménorrhée primaire
APECED	Auto-immune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy
AS	Aménorrhée secondaire
AVC	Accident vasculaire cérébral
BPES	Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome
CES	Cellules souches embryonnaires
CFA	Compte des follicules antraux
COC	Contraception orale combinée
CSM	Cellules souches mésenchymateuses
CSPi	Cellules souches pluripotentes induites
CT	Cholestérol total
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DMO	Densité minérale osseuse
DOR	<i>Diminished ovarian reserve</i> pour Réserve ovarienne diminuée
DS	Déviation standard
DSD	Développement sexuel différent
E2	Œstradiol
Endo-ERN	Réseau européen de référence sur les affections endocriniennes rares
ESHRE	Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
FMR1	Fragile mental retardation 1 pour retard mental lié à l'X fragile
FOR	Réserve ovarienne fonctionnelle
FSFI	<i>Female Sexual Function Index</i>
FSH	Follicle stimulating hormone pour hormone folliculo-stimulante
GnRH	Gonadotropin releasing hormone pour hormone libérant les gonadotrophines hypophysaires
GnRHa	Agoniste de la gonadolibérine
HAS	Haute autorité de santé
hCG	Human chorionic gonadotropin pour hormone chorionique gonadotrope humaine
HDL-C	Cholestérol à lipoprotéine de haute densité
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
IOP	Insuffisance ovarienne prématurée ou primaire
LH	Hormone lutéinisante
MCV	Maladie cardiovasculaire
MetS	Syndrome métabolique
NA	Non applicable
NGS	Séquençage de nouvelle génération
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odd ratio
PEA	Polyendocrinopathie auto-immune
PF	Préservation de la fertilité

PHP 1A	Pseudo-hypoparathyroïdie de type 1A
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
POF	Premature ovarian failure
POR	Poor ovarian response. Mauvaise réponse ovarienne
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator
SGUM	Syndrome génito-urinaire de la ménopause
SHBG	Sex hormone binding globulin
SP	Syndrome de Perrault
SSRp	Schéma de remplacement de stéroïde sexuel physiologique
SSRs	Schéma de remplacement de stéroïde sexuel standard
T	Testostérone totale
TEV	Thromboembolie veineuse
THS	Traitement hormonal substitutif
TSH	Thyroid Stimulating Hormone pour thyroïdostimuline
Anti-TPO	Anticorps antithyroïdiens = antithyreoperoxydase

Préambule

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'une patiente atteinte d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de ce syndrome rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patientes mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par la patiente auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'une patiente atteinte d'IOP. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le PNDS sur l'IOP (en dehors du syndrome de Turner) a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

1. Définition, épidémiologie

1.1. Définition

L'IOP répond à la définition suivante (3,10):

Association d'un critère clinique :

- Aménorrhée primaire ou secondaire, de plus de quatre mois, ou
- Une spanioménorrhée de plus de 4 mois survenant avant l'âge de 40 ans.

Avec un critère biologique :

- Un taux de FSH élevé, supérieur à 25 UI/L, contrôlé à deux reprises, à plus de 4 semaines d'intervalle. Le taux d'estradiol est bas.

La ménopause survient physiologiquement en moyenne vers l'âge de 50 ans, à la suite d'une perte irrémédiable de follicules et donc d'ovocytes (<1000 restants).

L'âge de la ménopause naturelle est variable et dépend en partie des antécédents familiaux, de l'environnement et du mode de vie (9). La part de génétique de l'âge de survenue de la ménopause physiologique est évaluée à 60-80% d'après les études réalisées chez des jumelles (11).

L'âge de survenue de la ménopause est généralement considéré comme normal entre 45 et 55 ans. La définition d'une ménopause précoce est la survenue d'une ménopause entre l'âge de 40 et 45 ans. Elle est à différencier de l'IOP, qui par définition survient avant l'âge de 40 ans (11).

L'IOP a été désignée de plusieurs façons, selon les périodes et les auteurs (4,9,11). Plusieurs termes sont parfois utilisés à tort en cas d'IOP, et portent à confusion (3). Ce sont ceux de « ménopause précoce », d'« insuffisance ovarienne primaire » (1) et d'« insuffisance ovarienne primitive ». Il est préférable de ne pas les utiliser, essentiellement en raison de l'impact psychologique négatif potentiellement induit par l'utilisation de ces termes, en particulier lors de l'annonce du diagnostic. Ces termes doivent à ce jour être remplacés par celui d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) (7).

Un autre terme potentiellement ambigu est le terme de « dysgénésie gonadique 46,XX ». Ce terme est utilisé dans certaines étiologies de développement sexuel différent (DSD). Il indique que ces femmes, avec un caryotype 46,XX, ont un développement anormal des ovaires ou un dysfonctionnement ovarien. Ce terme peut cependant évoquer la notion d'ambiguïté sexuelle qui n'existe pas en cas d'IOP mais qui existe chez certaines femmes ayant un DSD (3). Il ne doit donc plus être utilisé dans le cas d'IOP isolée.

Il est d'autre part important de distinguer l'IOP de la diminution de la réserve ovarienne (DOR.) En effet, avec le développement de l'assistance médicale à la procréation (AMP) et des protocoles de stimulation ovarienne par gonadotrophines exogènes, est apparu le terme de DOR. Les patientes peuvent être qualifiées de « mauvaises répondeuses ». La définition de la baisse de réserve est variable. La DOR se définit par des cycles réguliers chez une femme infertile, mais avec un taux d'hormone anti-müllérienne (AMH) bas, un compte folliculaire bas et dans certains cas, une mauvaise réponse à la stimulation ovarienne (3).

En cas d'IOP, le terme d'insuffisance sous-entend que le dysfonctionnement ovarien n'est pas obligatoirement définitif (3). Il peut en effet exister un degré de fluctuation du fonctionnement ovarien et la survenue de grossesses spontanées. Ainsi, le terme d'IOP, est celui qui a été retenu par le groupe d'experts de la Société Européenne de Reproduction

Humaine et d'Embryologie (European Society of Human Reproduction and Embryology ; l'ESHRE) (3).

Une IOP peut être due à trois mécanismes potentiels (5):

- Une diminution du stock des follicules primordiaux lors de la vie fœtale,
- Une atrésie folliculaire accélérée,
- Un blocage de la maturation folliculaire.

Il s'agit d'un hypogonadotrophisme hypergonadotrophique. Dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ces patientes présentent une anovulation de type III (3,9).

Cliniquement, l'IOP peut être responsable à court terme (12):

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

A plus long terme, elle peut entraîner (12):

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

En outre, comme décrit dans l'étude de Bachelot et al., l'IOP n'est pas une condition statique (13).

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

L'IOP peut être en lien avec des pathologies auto-immunes ou des causes iatrogènes liées à une chirurgie (ovariectomie ou kystectomie bilatérale), à une chimiothérapie (en particulier suite à l'utilisation d'agents alkylants (AA)) ou à une radiothérapie pelvienne (12). À ce jour, environ 70% des IOP restent idiopathiques (12).

1.2. Épidémiologie

L'IOP est une pathologie rare de la femme (12). Il existe peu d'études contemporaines sur l'incidence des IOP, mais on estime que les IOP spontanées affectent environ :

- 1 à 2 % des femmes avant l'âge de 40 ans,
- 1/1000 à 30 ans (8),
- 1/10 000 avant l'âge de 20 ans (11).

Bien que l'incidence des IOP spontanées semble être stable au cours des dernières décennies, l'incidence croissante des IOP iatrogènes est une préoccupation (3). À mesure que la survie à la suite du traitement des tumeurs malignes chez l'enfant s'est améliorée, davantage de jeunes femmes subissent les effets à long terme de la chimiothérapie ou de la radiothérapie (8). Selon une étude récente (2018) menée par Lagergren et al., la prévalence

totale des IOP en Suède serait de 1.9% des femmes. Parmi ces cas d'IOP, 89.3% sont en lien avec une IOP spontanée et 10.7% avec une IOP iatrogène.

1.3. Facteurs de risques

Le facteur génétique semble être la première cause d'IOP (8). Les formes d'IOP familiales varient de 4% à 31% dans la littérature (7, 11). Il a été montré qu'environ 10% à 15% des femmes atteintes d'IOP ont un parent au premier degré qui est également affecté (11). L'origine ethnique joue un certain rôle. Aux Etats Unis, une étude menée par Luborsky et al., a montré que la prévalence d'IOP est plus élevée chez les femmes afro-américaines et hispaniques que chez les femmes de type caucasien, et plus faible chez les femmes d'ascendance chinoise et japonaise (3).

Selon Sadrzadeh et al., la prématurité serait également un facteur de risque d'IOP (15). Elle pourrait refléter une atrophie accrue des follicules après la naissance, en raison de la multiplication des infections et des carences nutritionnelles, plus fréquentes chez les bébés prématurés (15)

2. Les critères du diagnostic et l'histoire naturelle de la pathologie

2.1 Les critères du diagnostic

Compte tenu des risques accrus de mortalité et de morbidité chez les femmes atteintes d'IOP par rapport aux femmes présentant un âge de ménopause physiologique, il est important que le diagnostic soit posé rapidement (24). L'espérance de vie peut être réduite, en grande partie en raison des maladies cardiovasculaires. Le risque d'ostéoporose chez les femmes augmente également si elles ne reçoivent pas de traitement hormonal substitutif (THS). Un diagnostic précoce et la mise en place rapide d'un traitement substitutif réduiront l'impact des complications futures de l'IOP (24).

L'IOP doit être évoquée chez les femmes ayant moins de 40 ans et présentant une aménorrhée/spanioménorrhée ou des symptômes de déficit en œstrogènes (2). Les études actuelles n'ont pas permis de déterminer de signes/symptômes spécifiques permettant de prédire la survenue d'une IOP (5).

Les signes évocateurs d'une baisse importante de la réserve folliculaire sont (5):

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

Cependant il n'existe pas à ce jour d'étude longitudinale prouvant que la baisse de la réserve ovarienne est associée à une IOP dans le futur.

L'aménorrhée de l'IOP peut être révélée à la suite de l'arrêt d'une contraception oestroprogestative.

Il est conseillé d'effectuer un interrogatoire des antécédents et un examen physique afin d'évaluer le retentissement et d'avancer sur une étiologie connue de l'IOP (5).

Antécédents :

L'interrogatoire doit porter sur (5):

- Les antécédents familiaux d'IOP
- Un antécédent de chirurgie ovarienne/pelvienne antérieure
- Un antécédent de chimiothérapie et/ou une radiothérapie pelvienne.

Le clinicien doit rechercher (5):

- Des troubles auto-immuns (par exemple dysthyroïdie, diabète, maladie d'Addison, vitiligo, lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, maladie coéliqua, candidose buccale, unguéale et génitale et hypoparathyroïdie)
- Antécédent connu de syndrome de l'X fragile ou de déficience intellectuelle chez les garçons de la famille.

Pathologie associée chez la patiente ou dans la famille, quelle qu'elle soit, qui peut donner une orientation étiologique. Par exemple dans de rares cas, il peut exister des antécédents personnels ou familiaux de malformation palpébrale congénitale et d'opération des paupières, ce qui orientera vers un syndrome de blépharophimosis-ptosis-épicanthus inversus qui peut être associé à une IOP (5).

Examen physique :

L'examen physique va rechercher la présence de (5):

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

Dosages hormonaux :

La survenue d'irrégularités menstruelles (en particulier une spanioménorrhée ou une aménorrhée) chez une femme de moins de 40 ans doit inciter les professionnels de santé à envisager un dépistage de l'IOP en mesurant les taux sériques de FSH (24).

Pour les adolescentes/femmes présentant une aménorrhée, les dosages hormonaux doivent inclure les taux plasmatiques d'hCG, de FSH, d'estradiol, et de prolactine. Si l'estradiol sérique est bas et la FSH élevée, ces analyses doivent être répétées 1 mois plus tard (5).

À l'heure actuelle, les dosages sont assez homogènes entre les différentes techniques employées, et les valeurs de référence utilisées sont devenues internationales (3).

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

l'œstradiol est classiquement égal à 150-200 pg/mL par follicule mature. Des taux identiques ou plus élevés peuvent être constatés en cas de kyste sécrétant (3).

- L'AMH joue un rôle important dans le maintien du pool des follicules ovariens. En effet, elle freine la déperdition en follicules, en partie en inhibant l'action de la FSH (3). L'AMH est également un reflet du capital folliculaire car elle est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules. Cette réserve ovarienne peut être variable chez des patientes avec IOP. Dans la majorité des cas d'IOP, le taux d'AMH est effondré. Cependant, même si la cause de l'IOP est dans la majorité des cas un épuisement folliculaire accéléré, le taux d'AMH n'est pas toujours discriminant. Il ne fait donc pas partie à l'heure actuelle de la définition de l'IOP. Dans d'autres cas le taux sérique d'AMH peut être normal. Par exemple, dans les IOP d'origine auto-immunes, l'atteinte ovarienne se situe en premier au niveau des cellules de la thèque, et non des cellules de la granulosa. L'AMH étant synthétisée par les cellules de la granulosa, son taux sérique peut être normal même en cas d'IOP avérée (3). L'AMH ne fait donc pas partie à l'heure actuelle de la définition de l'IOP.

Échographie :

L'échographie pelvienne ne fait pas partie, à ce jour, des critères de diagnostic de l'IOP (3). Si elles montrent fréquemment de petits ovaires avec une absence de follicule, il est possible d'observer, chez environ 50 % des patientes, des follicules ovariens de plus de 2 mm de diamètre, voire des follicules pré ovulatoires et/ou des corps jaunes (3,5). Ainsi, une échographie mettant en évidence la présence de follicules peut être faussement rassurante vis-à-vis du fonctionnement ovarien de la patiente et du pronostic de fertilité (3). La persistance de nombreux petits follicules chez une patiente ayant une IOP sur le plan clinique et hormonal est en faveur d'une étiologie auto-immune (3,5).

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

Bien que la précision diagnostique de l'IOP soit insuffisante, l'ESHRE recommande les critères de diagnostic suivants :

1. **Aménorrhée ou spaniomenorrhée pendant au moins 4 mois,**
2. **Un taux élevé de FSH supérieur à 25 UI/L à deux reprises à 4 semaines d'intervalle (10).**

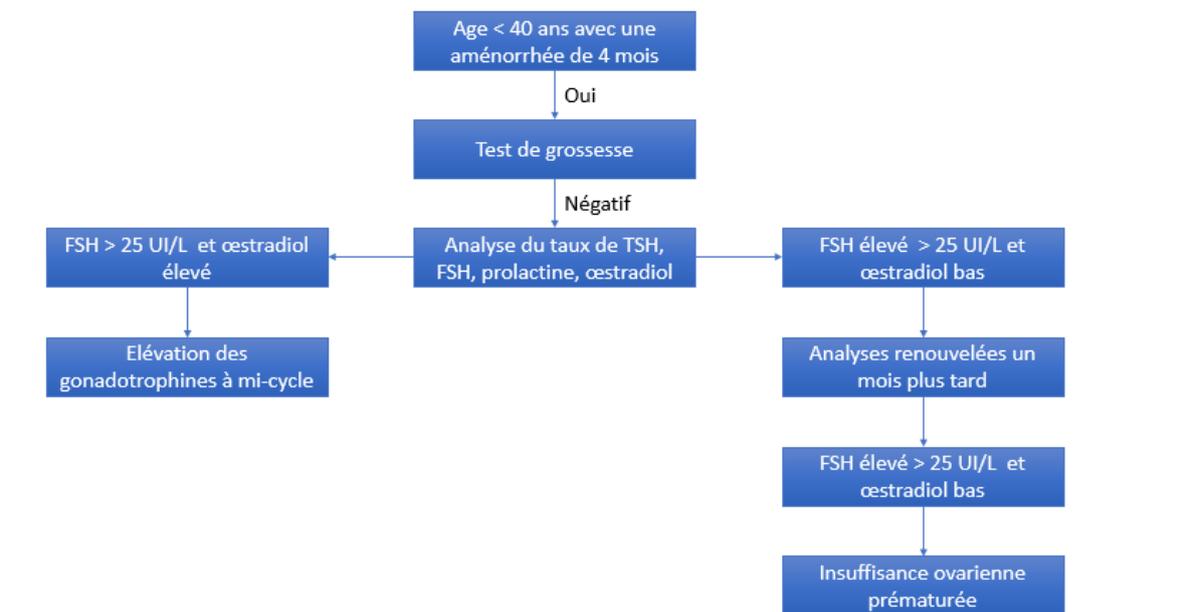


Figure 1: Algorithme de diagnostic présenté par Cox et al.(5)

2.2 Histoire naturelle

Trois mécanismes peuvent expliquer la survenue d'une IOP (13) :

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

Les séquelles à long terme de l'IOP sont évoquées depuis de nombreuses années. Cependant, le niveau de ces effets est peu connu, tout comme le schéma thérapeutique idéal pour minimiser ces effets (19).

Les effets à long terme peuvent différer en fonction de l'étiologie sous-jacente. L'IOP chirurgicale entraîne une chute abrupte des taux d'œstrogènes et d'androgènes, contrairement à l'IOP idiopathique, où les taux d'œstrogènes peuvent fluctuer pendant de nombreuses années et où les ovaires peuvent continuer à produire des précurseurs d'androgènes. La connaissance des risques à long terme de l'IOP est essentielle pour pouvoir conseiller les femmes sur les examens de suivi à réaliser et les risques et avantages des différentes options de traitement (19).

2.2.1 Densité minérale osseuse

L'IOP est associée à une baisse de la densité minérale osseuse (DMO) (10), qui augmente le risque de fractures (8,10,22). La faible DMO dans l'IOP peut être principalement attribuée à la perte osseuse accélérée. Lors de la ménopause physiologique, il a été montré qu'elle survient classiquement dans les 4 à 5 ans suivant l'hypoestrogénie. Cependant, en fonction de l'âge du diagnostic, de nombreuses patientes n'ont potentiellement pas encore atteint leur densité osseuse maximale (pic de masse osseuse) qui a lieu vers le milieu de la vingtaine. Chez les jeunes femmes, l'hypoestrogénie et l'hypoandrogénie ont un effet délétère sur la formation optimale de la masse osseuse et sur la DMO (22). Ainsi, les adolescentes ou jeunes femmes avec une IOP ont un risque plus élevé de développer une ostéoporose (19).

2.2.2 Maladie cardiovasculaire (MCV)

Les MCV sont la cause principale de la réduction de l'espérance de vie chez les patientes atteintes d'IOP (22), en l'absence de traitement hormonal substitutif. À ce jour, il a été démontré que les femmes atteintes d'IOP présentent plusieurs facteurs de risque de développer une MCV: dysfonctionnement endothélial, dysfonctionnement autonome, profil lipidique anormal, anomalies de la sensibilité à l'insuline et syndrome métabolique (22). Le cholestérol total (CT) et le cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C) seraient plus élevés chez les femmes atteintes d'IOP (18).

Une association entre un arrêt précoce du fonctionnement ovarien et une mortalité accrue par MCV est établie depuis de nombreuses années. Le risque de mortalité par cardiopathie ischémique est accru de 80% chez les femmes ménopausées de moins de 40 ans par rapport à celles ménopausées entre l'âge de 49 à 55 ans (8,19). Ce risque de cardiopathie ischémique serait plus prononcé chez celles qui n'ont jamais été substituées par œstrogènes (19).

Les données concernant le risque d'AVC sont contradictoires. En effet, une revue récente a suggéré une augmentation significative du risque d'AVC associé à l'IOP, avec un rôle protecteur des œstrogènes lorsqu'ils étaient utilisés jusqu'à l'âge moyen de la ménopause (8). En revanche, une autre méta analyse ne montre aucune augmentation du risque d'AVC chez les femmes ayant une IOP (20).

Le risque de cardiopathie ischémique est plus élevé lorsque l'IOP est post chirurgicale, avec un bénéfice du THS par œstrogène chez ces patientes (19). Il a été démontré que le THS par œstrogènes rétablit la fonction endothéliale dans les IOP, mais la réduction de la mortalité cardiovasculaire, même si elle est probable, n'est pas démontrée à ce jour chez les patientes ayant eu une IOP (19).

2.2.3 Infertilité

L'infertilité est une problématique qui touche la majorité des patientes avec une IOP, et elle est le plus souvent définitive mais pas toujours ce dont il faut informer la patiente. Bachelot et al, ont étudié une cohorte de 507 patientes avec une insuffisance ovarienne prématurée. Dans cette cohorte, l'incidence cumulative de la reprise de l'activité ovarienne était de 23% et l'incidence cumulée des grossesses de 3% parmi les patientes avec reprise de l'activité ovarienne. Ainsi, la reprise spontanée de la fonction ovarienne est possible chez les femmes atteintes d'IOP (13) mais rare. Une évolution intermittente est possible et les chances de conception spontanée ont été estimées entre 4% et 10%. Il n'existe cependant pas de marqueur prédictif fiable pour évaluer la possibilité d'une réversibilité d'une IOP (22).

Par ailleurs, il a été suggéré que les adolescentes présentant une IOP précoce auraient un volume utérin diminué. Une étude italienne a montré que les adolescentes après 5 ans de traitement hormonal substitutif n'atteignent pas un développement utérin comparable à celui d'une patiente sans IOP (16). En revanche, la possibilité d'une maturation de l'utérus induite par un traitement de substitution à base d'œstrogènes à long terme est possible (16,17).

2.2.4 Impact sur la fonction sexuelle

Il a été démontré que les femmes atteintes d'IOP ont une perte du bien-être sexuel, sont moins satisfaites de leur vie sexuelle et ont des rapports sexuels moins fréquents. Elles souffrent d'une baisse de libido et d'une augmentation des dyspareunies (19). L'âge au diagnostic joue un rôle important. La dysfonction sexuelle est d'autant plus importante que

l'âge au diagnostic est jeune. Elle peut être également affectée par l'étiologie de l'IOP, la personnalité et la réponse des partenaires (8).

Une méta-analyse de neuf études incluant 529 patientes présentant une IOP spontanée versus 319 femmes contrôles a montré des taux de testostérone total significativement plus faibles dans le groupe des IOP (8), ce qui pourrait jouer un rôle sur la sexualité.

2.2.5 Les aspects psychosociaux et la dépression

Les aspects psychosociaux des IOP méritent d'être pris en considération dès le diagnostic. Les troubles de l'humeur peuvent être liés à des préoccupations en rapport avec la santé, mais surtout en lien avec une possible infertilité. Le diagnostic d'IOP est le plus souvent brutal. Les femmes atteintes d'IOP peuvent présenter des troubles psychologiques importants. Le diagnostic d'IOP peut être une expérience de vie très difficile et les patientes expriment souvent de la colère, de la dépression, de l'anxiété et de la tristesse, en rapport avec ce traumatisme émotionnel (22).

L'IOP est également associée à une prévalence élevée de syndrome dépressif. Une étude américaine a évalué une cohorte de 171 patientes ayant une IOP d'origine idiopathique et 100 femmes ayant une IOP dans le cadre d'un syndrome de Turner. La probabilité de survenue d'un syndrome dépressif était élevée dans les deux groupes. De manière paradoxale, cette probabilité était statistiquement plus élevée dans le groupe des IOP idiopathiques que dans celui des patientes avec un syndrome de Turner ($p < 0,001$) (3).

2.2.6 Pathologies auto-immunes associées

Les patientes atteintes d'IOP présentent un risque accru de pathologies auto-immunes (19,22). Plus de 20% des patientes atteintes d'IOP idiopathique peuvent présenter une affection auto-immune, le plus souvent une dysthyroïdie mais aussi un diabète de type 1, une insuffisance surrénalienne ou la maladie d'Addison, une polyarthrite rhumatoïde, un lupus érythémateux systémique et plus rarement une myasthénie. Il est important de mesurer le taux de certains auto-anticorps en particulier les anticorps anti-surréaliens, les anti 21-hydroxylase, car, s'ils sont présents, il existe un risque de 50% de développer une insuffisance surrénalienne potentiellement fatale si elle n'est pas diagnostiquée à temps (19).

2.2.7 Le risque de cancer

Le risque de cancer chez les patientes atteintes d'IOP est augmenté, essentiellement car l'IOP peut survenir à la suite d'un traitement de chimiothérapie. Dans ces cas, le diagnostic de cancer est porté avant celui de l'IOP, avant la prise d'un traitement de chimiothérapie et/ou de radiothérapie. Il peut exister une récurrence du cancer. Certaines étiologies d'IOP peuvent être en lien avec des anomalies de la réparation de l'ADN. Dans ces cas, le risque de cancer serait plus élevé (7, 22).

Certaines études épidémiologiques suggèrent que l'arrêt précoce de la fonction ovarienne pourrait être un facteur de risque indépendant de mortalité par cancer. Il est à noter que le THS par œstrogènes dans les IOP spontanées n'augmente pas le risque de cancer du sein (22). Par conséquent, chez ces femmes, le THS est recommandé jusqu'à l'âge moyen de la ménopause physiologique et il n'est pas nécessaire de débiter le dépistage mammographique plus tôt que dans la population générale (22).

2.2.8 Effets sur la cognition

Les données suggèrent un risque accru de troubles neurologiques lorsque l'IOP est secondaire à une intervention chirurgicale (19,22). Ce risque accru semble être le plus

apparent dans les domaines des tests globaux de la mémoire cognitive et verbale (22). Lorsque l'IOP est d'origine génétique, les déficiences cognitives observées sont plus susceptibles d'avoir une origine génétique que d'être liées aux effets de la carence en stéroïdes sexuels sur le cerveau (22). Les résultats sur la perte de la fonction cognitive en cas d'IOP secondaire à la chimiothérapie sont mitigés (22).

Les éventuels effets néfastes de l'IOP sur la cognition doivent être discutés lors de la planification d'une hystérectomie et/ou d'une ovariectomie chez une femme de moins de 40 ans, en particulier à des fins prophylactiques (10).

2.2.9 Espérance de vie

Une IOP non substituée est associée à une espérance de vie réduite, due en grande partie aux MCV. Une vaste étude de cohorte prospective portant sur 20 555 femmes a montré une augmentation significative de la mortalité toutes causes confondues chez les femmes ménopausées avant 40 ans après ajustement des facteurs de confusion, et une espérance de vie réduite de deux ans par rapport aux femmes ménopausées entre l'âge de 50 et 54 ans (19,22). La mortalité est significativement plus élevée chez les femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale prophylactique avant l'âge de 45 ans (19).

3. Les différentes étiologies

L'IOP est un syndrome hétérogène et multifactoriel dont l'étiologie reste inconnue dans la majorité des cas. Les étiologies pouvant conduire à une IOP sont multiples et peuvent être classées entre (5,34):

- Étiologies primaires :
 - Chromosomique
 - Génétique
 - Auto-immune
- Étiologies secondaires ou iatrogènes :
 - Chirurgicale
 - Chimio- ou radiotoxique.
 - Infectieuse

Cependant, pour la majorité des IOP, l'étiologie demeure inconnue, on parle alors d'IOP idiopathique (37).

Une étude de cohorte française menée par Bachelot et al. a montré que parmi 357 patientes souffrant d'une IOP primaire avec un caryotype normal, une étiologie a été identifiée chez seulement 7,8 % des cas (31). Jiao et al., ont rapporté, dans une cohorte chinoise de 955 femmes atteintes d'IOP, une répartition des étiologies, soit génétiques (13 %), auto-immunes (12 %) ou iatrogènes (7%). Environ 68% des cas restaient idiopathiques (26). De nouveaux gènes ont été identifiés mais l'incidence de la part génétique reste variable en fonction des populations étudiées et une contribution multi-génique et multifactorielle est à envisager. Selon une étude suédoise menée par Lagergren et al. sur une vaste cohorte de femmes, les auteurs ont montré que parmi les 19 253 femmes atteintes d'IOP, 17 185 (89,3%) avaient une IOP spontanée et 2068 (10,7%) avaient une IOP iatrogène. Sur la cohorte de femmes atteintes d'IOP, 460 (2,4%) avaient subi une ovariectomie bilatérale (2).

3.1 La chirurgie ovarienne

L'ovariectomie bilatérale survient le plus souvent au moment de l'hystérectomie pour les indications bénignes et malignes. Comme la plupart des hystérectomies surviennent entre 35 et 45 ans, la chirurgie est une étiologie relativement fréquente d'IOP (46).

En cas d'endométriose, il est maintenant connu qu'il existe une baisse de la réserve ovarienne. Elle est d'origine multifactorielle, mais elle est cependant le plus souvent la conséquence d'une chirurgie ovarienne pour endométriome, notamment si la chirurgie est itérative et bilatérale (11). Un diagnostic d'endométriose conduit souvent à une chirurgie immédiate (40). La réalisation d'une kystectomie bilatérale pour endométriomes est délétère pour la réserve ovarienne, avec une baisse de l'AMH observée en postopératoire. En raison de cette altération de la réserve ovarienne, de plus en plus d'équipes intègrent la Préservation de la Fertilité (PF) à la prise en charge des patientes endométriosiques. Chez ces femmes, une attention particulière doit être accordée à l'opportunité de fournir des technologies de reproduction assistée avant d'effectuer une chirurgie de l'endométriose. Il n'y a cependant pas de consensus à l'heure actuelle. Le traitement médical devrait être la première option thérapeutique pour les patientes souffrant de douleurs pelviennes qui n'ont pas de désir immédiat de grossesse ; les technologies de procréation assistée peuvent être réalisées sans chirurgie préalable pour des patientes sélectionnées souffrant d'infertilité. La prise en charge de l'endométriose doit être individualisée en fonction des intentions et des priorités de la patiente (40).

En dehors de la prise en charge de l'endométriose, d'autres chirurgies ovariennes réalisées pour des lésions bénignes peuvent induire une baisse de la réserve ovarienne mais a priori peu d'IOP. En effet, la chirurgie répétée de kystes ovariens, en particulier de kystes dermoïdes ou de tératomes induit une baisse du taux d'AMH (41). Dans la majorité des cas, c'est une chirurgie étendue qui induit une IOP. L'étude menée par Mohamed et al., a montré à partir de l'analyse groupée de 367 patientes, après excision de kystes bénins non endométriosiques, une réduction marquée de l'AMH circulante, soulevant la question d'un réel impact sur la réserve ovarienne (41). Les mécanismes impliqués dans la baisse de réserve dans les cas où la chirurgie est peu extensive sont mal connus.

3.2 Étiologie toxique (chimiothérapie, radiothérapie), virale et environnementale

3.2.1 Etiologie toxique

Les femmes survivantes d'un cancer traité dans l'enfance ont un risque accru de développer une IOP en raison de la sensibilité des ovaires à certains traitements gonadotoxiques, en particulier la chimiothérapie à base d'AA (23,25). Les IOP peuvent survenir tôt, pendant ou juste après la fin du traitement anticancéreux ou, plus souvent, dans les années qui suivent la fin des traitements, mais par définition avant 40 ans (25).

On estime qu'environ une femme sur 50 a un diagnostic de cancer avant l'âge de 40 ans et le succès croissant des traitements du cancer chez l'enfant a entraîné une prévalence croissante des IOP iatrogènes (8).

3.2.1.1 La chimiothérapie

Les AA comme le cyclophosphamide sont des molécules à haut risque de gonadotoxicité. Ils sont suivis par les sels de platine (cisplatine et carboplatine) et la doxorubicine, qui sont

classés en risque moyen. Enfin, les anthracyclines et les taxanes sont des molécules dites à faible risque de gonadotoxicité (35).

La toxicité ovarienne des AA (cyclophosphamide, busulfan, melphalan, chlorambucil, etc.) est bien connue. Meirow et al., (47) ont montré, dans une série de 168 patientes traitées pour un cancer du sein ou pour une hémopathie maligne (lymphomes malins, hodgkiniens et non hodgkiniens, leucémie aiguë myéloïde), que 42 % des patientes ayant reçu des AA présentaient une IOP six mois après la fin de la chimiothérapie alors qu'elles n'étaient que 14 % en l'absence d'AA, après ajustement sur l'âge (47).

De même, le risque d'IOP était environ 4,5 fois plus élevé chez les filles qui recevaient des AA par rapport à celles qui n'étaient pas traitées par ces agents ($p < 0,001$) (47). À noter que dans cette étude, l'IOP était définie par la persistance d'une aménorrhée et/ou d'une élévation des gonadotrophines (FSH et LH > 15 UI/L) au moins six mois après la dernière cure de chimiothérapie (47).

Byrne et al. (32) ont étudié le risque d'IOP chez les survivantes d'un cancer survenu dans l'adolescence. Le risque d'IOP était multiplié par 9 lorsque la patiente avait reçu des AA seuls, et par 27 lorsqu'elles avaient reçu une radiothérapie sous diaphragmatique et AA par rapport aux patientes contrôles (32).

Enfin, le risque d'IOP dépend également du type de pathologie oncologique (35) :

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

Dans l'étude menée par Van der Kaaij et al., sur 460 femmes, le risque cumulé d'IOP après une chimiothérapie alkylante était de 60% et seulement de 3% après une chimiothérapie non alkylante (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine; épirubicine). La relation de dose entre la chimiothérapie alkylante et la présence d'IOP est linéaire (27).

Un autre paramètre important à prendre en compte est la durée d'exposition aux produits de chimiothérapie, soit la dose cumulée. Le pourcentage d'aménorrhée est retrouvé en effet plus élevé chez les femmes traitées par chimiothérapie combinée pour cancer du sein pendant 36 semaines que chez celles traitées pendant douze semaines (83 versus 55 %). En outre, il existe un effet dose-dépendant de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne (27). Chez les survivantes d'un cancer pendant l'enfance, le risque d'IOP était d'autant plus élevé que la dose et la durée de traitement par des AA étaient élevées (35).

Même si les AA sont considérés comme les molécules les plus gonadotoxiques, des protocoles associant plusieurs chimiothérapies sont souvent utilisés afin de potentialiser leurs effets anticancéreux (35). L'utilisation de ces associations de molécules de chimiothérapie complique l'évaluation de la gonadotoxicité de chacune des molécules de manière isolée (35).

- En effet, les taxanes comme le docétaxel potentialisent l'effet gonadotoxique du cyclophosphamide chez les femmes atteintes de cancer du sein.
- Le risque pour la fertilité à long terme des filles est élevé dès lors que la patiente reçoit 600 mg/m^2 de busulfan ou $>600 \text{ mg/m}^2$ de thiotépa.
- Le risque d'infertilité et/ou d'IOP dépend aussi de l'âge au moment de la chimiothérapie. Il est considéré comme modéré lorsque l'enfant reçoit une dose $> 6 \text{ g/m}^2$ de cyclophosphamide ou une dose $> 60 \text{ g/m}^2$ d'ifosfamide ou 360 mg/m^2 de

lomustine ou $> 6 \text{ g/m}^2$ de procarbazine ou 140 mg/m^2 de melphalan. Chez la femme, le risque d'aménorrhée définitive survient donc si la dose cumulée de cyclophosphamide est de 5 g à 40 ans, 9 g à 30 ans et 20 g à 20 ans. On imagine donc aisément que la fenêtre de conception de la patiente et le risque d'hypofertilité sont diminués avec des doses de cyclophosphamide inférieures à celles-ci.

- L'effet des sels de platine est dépendant de la dose avec un risque élevé aux alentours de 490 mg (48).

3.2.1.2 La radiothérapie

Le tissu ovarien est extrêmement sensible aux effets des radiations et même en présence d'une protection de la région pelvienne, il peut être affecté par les radiations diffusées (8,43). La radiothérapie de l'abdomen, du pelvis ou de la colonne vertébrale peut affecter la fonction ovarienne, même à faible dose (8). La transposition ovarienne préalable à la radiothérapie consiste à placer les ovaires en dehors du champ de rayonnement en cas de radiothérapie pelvienne en absence de chimiothérapie associée. On estime que la transposition ovarienne réduit le risque d'IOP de 50%, dans le cas de radiothérapie ciblée (42). Une revue de la littérature a montré que la transposition ovarienne dans le cadre de la prévention du risque d'IOP lors de radiothérapie pelvienne est un succès dans 20 à 100% des cas (44).

L'impact de la radiothérapie dépend de l'âge au moment de l'irradiation, de la dose et de la durée d'exposition et d'une chimiothérapie associée (8).

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

Une thérapie combinée (chimiothérapie et radiothérapie) et un diagnostic de lymphome de Hodgkin sont associés au risque le plus élevé d'insuffisance ovarienne (8).

Enfin, la réalisation d'une autogreffe augmente nettement le risque d'IOP, puisque 92 % des 63 patientes traitées par radio-/chimiothérapie puis par greffe de moelle osseuse ont développé une IOP comme montré dans la série de Meirou et al.(33).

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

3.2.2 Étiologie infectieuse

L'IOP a été associée à plusieurs infections différentes, notamment les oreillons, la tuberculose, le paludisme, la varicelle, le cytomégalovirus et le virus de l'herpès simplex, mais aucun lien de causalité direct n'a été établi pour la majorité de ces infections (8,49).

3.2.3 Toxicité potentielle de l'environnement

Il existe de nombreux modèles animaux suggérant une étiologie environnementale de l'IOP (45). Cependant les preuves concernant l'humain sont très difficiles à apporter. Une étude a montré que des coiffeuses peuvent présenter un risque accru d'IOP par rapport à des femmes employées dans d'autres professions, lorsqu'elles manipulent des produits de coloration, en l'absence de gants. Selon cette étude menée par Gallicchio et al. parmi 443 coiffeuses et 508 femmes exerçant d'autres professions que la coiffure, 14 (3,2%) coiffeuses et 7 (1,4%) autres professions ont développé une IOP (30). Une augmentation du risque

d'IOP, même si elle est non significative, a été observée chez les coiffeuses par rapport aux non coiffeuses (30). Les études sont difficiles à réaliser car de nombreux facteurs rentrent en ligne de compte comme la durée d'exposition à des perturbateurs endocriniens, les effets cocktail des substances toxiques.

3.3 Génétique

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

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

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

Le **Syndrome de Turner** est l'anomalie chromosomique la plus fréquente. Il concerne environ une fille sur 2500 naissances de filles (37). Il se manifeste par une petite taille pouvant être associée à une légère dysmorphie, un pterygium colli, et un thorax en bouclier et d'éventuelles anomalies d'organes y compris une IOP (28,37,49). Les manifestations cliniques sont liées à la perte partielle ou totale d'un chromosome X, incluant des cellules à caryotype 45,X ou des remaniements du chromosome X. Ces anomalies chromosomiques peuvent être homogènes (présentes dans toutes les cellules de l'organisme) ou en mosaïque (présence de cellules normales associées à des cellules anormales du point de vue du contenu chromosomique). La monosomie X est l'anomalie chromosomique la plus fréquente puisqu'elle est retrouvée chez 50% des femmes avec un syndrome de Turner. **Ce syndrome ne sera pas abordé en détail dans ce PNDS puisqu'il existe un PNDS consacré au syndrome de Turner.**

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

Une deuxième étiologie possible est la prémutation du gène responsable du syndrome de l'X fragile (OMIM 300624), maladie à répétition de triplets. Ce gène est appelé *FMR1* pour Fragile Mental Retardation 1. Il est situé à l'extrémité distale du bras long du chromosome X, et est caractérisé par la présence d'une zone de répétition de triplets CGG en amont du

gène dont le nombre, chez un sujet normal est inférieur à 45. Les patients atteints du syndrome de l'X fragile surtout les garçons, ont une déficience intellectuelle syndromique pouvant associer des signes morphologiques particuliers, un trouble du comportement et du langage. Sur le plan moléculaire, ces patients ont un nombre de triplets supérieur à 200. Entre 45 et 55 répétitions de triplets, il s'agit d'une zone grise et entre 56 et 200 triplets, il s'agit d'une prémutation. C'est cette situation qui peut être responsable d'une IOP avec une pénétrance incomplète. En effet, environ 20% seulement des femmes présentant une prémutation du gène *FMR1* présenteront une IOP. A l'inverse, environ 5% des femmes avec IOP ont une prémutation du gène *FMR1*. En cas de prémutation avérée de ce gène, la patiente doit être adressée à une équipe de génétique clinique pour un conseil génétique approprié et enquête familiale. En effet, la pré-mutation peut passer à l'état de mutation complète (nombre de triplets CGG > 200) aux générations suivantes et ceci entraîne, chez les garçons, un syndrome de l'X fragile.

Enfin, des études recherchant des causes géniques d'IOP, d'abord par des approches gène candidat et séquençage Sanger puis par des approches, testant des gènes sans a priori, bénéficiant du séquençage massivement parallèle ou le NGS (pour séquençage nouvelle génération), ont permis de mettre en évidence l'implication de nouveaux gènes à des fréquences variables en fonction des populations étudiées. Il s'agit d'analyse de panel de gènes. Dans certains laboratoires l'analyse de la prémutation *FMR1* a lieu en même temps que le panel de gènes. Actuellement, près de quatre-vingt gènes ont été identifiés à ce jour (7), mais nombre d'entre eux ne sont décrits que dans un seul ou quelques cas d'IOP.

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

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

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

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

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

Identifier la cause de l'IOP est donc essentielle pour définir la prise en charge de la patiente. Lorsque la cause n'est pas chromosomique, la recherche d'une cause génique peut être réalisée dans des laboratoires experts car l'interprétation des variants est de plus en plus complexe. Des études fonctionnelles de l'impact d'une variation ponctuelle de

séquence sur la fonction de la protéine sont indispensables pour conclure à une relation causale dans l'IOP de la patiente, mais ces études sont rarement réalisées aujourd'hui et uniquement dans des laboratoires de recherche.

Si l'IOP survient le plus souvent de façon isolée, c'est-à-dire sans autre signe clinique associé, elle peut également être syndromique et faire partie de diverses pathologies plus complexes qui nécessiteront une prise en charge pluridisciplinaire. On pourra citer :

- **Le syndrome BPES**

Le syndrome BPES (blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome) (OMIM #110100), est une malformation congénitale palpébrale rare (prévalence estimée à ~1-9/100 000). Dans certains cas de BPES, il existe également une IOP ; on parle alors de BPES de type I. Cette pathologie est de transmission autosomique dominante et le gène responsable est le gène *FOXL2*.

- **Le syndrome de Perrault (SP)**

Le syndrome de Perrault (OMIM #233400) est caractérisé chez la femme par l'association d'une dysgénésie ovarienne et d'une surdité neurosensorielle. À l'instar de la surdité, la dysgénésie gonadique est extrêmement variable mais constante chez les patientes. L'identification de nouveaux gènes responsables devrait permettre de mieux appréhender la physiopathologie de la survenue du déficit auditif et de l'IOP dans ce syndrome (38).

- **La galactosémie**

La galactosémie (OMIM #230400) est une maladie métabolique liée à une anomalie du métabolisme du galactose. Le gène impliqué dans cette forme de galactosémie, de transmission autosomique récessive, est le gène *GALT* (37). L'IOP observée chez ces patientes serait due à une accumulation de galactose au niveau ovarien, responsable de l'apoptose des ovocytes.

- **La pseudo-hypoparathyroïdie de type 1A (PHP 1A)**

La pseudo-hypoparathyroïdie de type 1A (OMIM #103580) est une maladie endocrinienne exceptionnelle qui se caractérise par une résistance à l'hormone parathyroïdienne ainsi qu'à d'autres hormones telles que la TSH et la GnRH. La PHP 1A est une maladie de l'empreinte parentale. Elle résulte de mutations de perte de fonction dans le gène *GNAS* dont la régulation de la transcription est très complexe. En effet, certains transcrits de *GNAS* sont soumis à l'empreinte parentale, à savoir qu'ils ne sont exprimés qu'à partir d'un seul des deux allèles parentaux. Les mutations responsables de PHP 1A sont localisées exclusivement sur l'allèle maternel.

- **Les polyendocrinopathie auto-immune de type I (PEA-1)**

La PEA-1 ou syndrome APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy) (OMIM # 240300) est une pathologie auto-immune rare associant une candidose cutanéomuqueuse chronique, une hypoparathyroïdie et une insuffisance surrénalienne d'origine auto-immune. Certaines patientes vont également présenter une IOP. Elle résulte de mutations dans le gène *AIRE* avec une transmission complexe, autosomique récessive pour certains variants mais également dominante pour d'autres.

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

Depuis 2019, toute patiente avec une IOP, si une origine génétique est suspectée et que le panel de gènes par NGS est négatif, est considérée comme en « errance diagnostique ». Il est possible de lui proposer une étude complète de son génome dans le cadre du « Plan France Médecine Génomique », après discussion de son dossier au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale. <https://pfmtg2025.aviesan.fr/professionnels/pre-indications-et-mise-en-place/insuffisance-ovarienne-primitive/>

L'identification de la cause génétique des IOP peut être bénéfique pour les patientes atteintes et leurs familles. En effet, elle peut permettre le dépistage des membres de la famille, et donc de proposer une autoconservation d'ovocytes chez les membres de la famille encore non atteints d'IOP (33). Une meilleure compréhension de la cause génétique des IOP, devrait permettre une meilleure connaissance du pronostic et du potentiel de fertilité résultant en un meilleur conseil et une meilleure gestion des patientes. La découverte de nouveaux gènes et voies impliquées dans la pathogenèse de l'IOP permet de mieux comprendre les processus importants nécessaires à la fonction ovarienne et de mettre en évidence des cibles pour de nouveaux traitements (7). Enfin, le rôle des variations géniques dans la survenue de l'IOP pourrait dans certains cas suivre le modèle de maladies complexes multifactorielles où les associations de plusieurs variations sur différents gènes et l'addition de facteurs environnementaux pourraient conditionner le phénotype clinique.

3.4 Origines auto-immunes

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

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

L'IOP peut être également associée à une thyroïdite (5,36). La présence d'anticorps antithyroïdiens est très fréquente car elle peut être détectée chez 12 à 33 % des patientes (29,36). Son imputabilité dans la survenue de l'IOP est difficile à prouver.

Même s'ils sont très rares, plusieurs types de syndromes poly-endocriniens auto-immuns (PEA) ont été décrits (36):

- La polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (PEA-1) est une maladie autosomique récessive rare causée par des mutations du gène *AIRE*. Le diagnostic se fait généralement dans l'enfance, et associe au moins deux des trois composantes suivantes: candidose cutanéomuqueuse, insuffisance surrénale et hypoparathyroïdie. La prévalence de l'IOP dans la PEA-1 est d'environ 40 % à l'âge de 15 ans et de 72 % à 40 ans.
- La PEA de type 2 est une maladie polygénique complexe, de transmission non mendélienne. Elle associe une insuffisance surrénale à une dysthyroïdie auto-immune et/ou à un diabète de type 1. La PEA de type 2 est plus fréquente que celle de type 1. La prévalence de l'insuffisance ovarienne est d'environ 10 % à l'âge de 40 ans. Contrairement à la PEA de type 1, elle n'est pas associée à la mutation d'un

gène particulier, mais à des allèles différents du complexe majeur d'histocompatibilité, HLA-DR et DQ, qui confèrent une susceptibilité particulièrement élevée aux maladies auto-immunes.

Par conséquent, le dépistage systématique de la fonction thyroïdienne doit être effectué chez toute patiente atteinte d'IOP. Les associations auto-immunes les plus fréquentes sont ensuite celles de l'insuffisance surrénale et les PEA de type 1 et 2 (36).

À l'heure actuelle, il n'existe aucun test standardisé permettant de détecter une étiologie auto-immune. La présence d'auto-anticorps ovariens n'est ni sensible ni spécifique. Il est cependant utile de rechercher des anticorps anti-surréaliens et/ou anti 21-hydroxylase (5) qui représentent à ce jour un bon marqueur de l'auto-immunité. Un élément d'orientation vers une étiologie auto-immune est la présence d'un taux d'AMH normal.

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

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

4. Bilan étiologique et retentissements

En 2016, l'ESHRE a publié des recommandations sur l'IOP et sa prise en charge (3).

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

4.1 Bilan génétique

- Un caryotype doit être réalisé en première intention chez toutes les femmes présentant une IOP non iatrogène. Il est réalisé après la signature d'un consentement éclairé (10).
- Une recherche en biologie moléculaire d'une prémutation du gène *FMR1* est indiquée en deuxième intention, après la signature d'un consentement. En cas de prémutation avérée, la patiente doit être adressée à une équipe de génétique clinique pour rendu du résultat, conseil génétique et enquête familiale. Les implications de la prémutation de *FMR1* devraient être discutées avant que le test soit effectué et un consentement doit être obtenu avant le prélèvement (10).
- L'étude en biologie moléculaire d'un panel de gènes par séquençage nouvelle génération-NGS peut être proposée si le caryotype est normal et la recherche de prémutation *FMR1* est négative. Dans certains laboratoires, l'analyse de la prémutation se réalise en même temps que le panel de gènes. **Ces examens doivent être réalisés dans des centres capables d'assurer le conseil génétique et l'étude familiale en cas de mise en évidence d'un variant pouvant expliquer le phénotype, tel que le prévoit la législation.** Il est recommandé d'adresser la patiente dans un Centre de Référence de maladies rares prenant en charge les IOP.

4.2 Bilan auto-immun

Le dépistage des anticorps antithyroïdiens (anti-TPO) est recommandé chez les femmes présentant une IOP (10). Chez les patientes dont la recherche d'anticorps est positive, il convient de mesurer chaque année la TSH.

Le dépistage d'anticorps anti 21-hydroxylase ou (anti 21-OH) doit être envisagé chez les femmes présentant une IOP de cause inconnue ou en cas de suspicion de trouble auto-immun (10). Il est souhaitable d'adresser les patientes atteintes d'une IOP avec des anticorps anti-surréaliens positifs à un endocrinologue pour tester la fonction surrénalienne et exclure la maladie d'Addison.

4.3 Bilan infectieux

Il n'y a pas d'indication de dépistage des infections chez les femmes atteintes d'IOP (10).

4.4 Bilan de retentissement

4.4.1 Bilan de retentissement osseux

En raison de l'hypoestrogénie, les femmes atteintes d'IOP peuvent subir une perte accélérée de leur masse osseuse (5). L'évaluation de la densité minérale osseuse doit être envisagée au moment du diagnostic d'IOP afin d'avoir un examen de référence (52).

Si un diagnostic d'ostéoporose est posé, la mesure de la DMO doit être répétée tous les 5 ans pour suivre la récupération possible sous traitement hormonal. Une diminution de la DMO doit inciter à revoir le traitement de substitution par les œstrogènes. Une consultation par un spécialiste de l'ostéoporose peut être proposée (10). La fréquence de l'évaluation répétée de la densité osseuse doit être guidée par le risque de développer une ostéoporose chez la femme (52).

4.4.2 Bilan du retentissement gynécologique, y compris la fertilité

La prise en charge gynécologique devra évaluer entre autres, le bien-être sexuel et la fonction sexuelle chez les femmes atteintes d'IOP. L'examen clinique permet d'évaluer le retentissement de l'hypoestrogénie au niveau des muqueuses vaginales (10).

L'examen échographique pelvien n'est pas obligatoire pour le diagnostic d'IOP. Il permet l'étude morphologique des ovaires et précise la présence ou non de follicules mais les données de l'échographie chez les patientes atteintes d'IOP ne sont pas toujours en accord avec leur profil clinique et hormonal. La voie endovaginale permet une meilleure étude de la structure des ovaires et doit être préférée à la voie sus-pubienne sauf chez la patiente vierge. L'échographie pelvienne peut, dans des cas exceptionnels, aider dans l'orientation étiologique (50). En effet, en cas d'étiologie auto-immune, de nombreux follicules peuvent être visibles. L'échographie va indiquer la taille de l'utérus, qui est un bon signe du degré d'imprégnation en estrogènes.

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

Tableau A : Évaluation d'une IOP d'après Torrealday et al., (46)

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

5. Traitement hormonal substitutif

5.1 Buts du traitement estrogénique

Les buts du THS sont (3,10) :

- De développer puis de maintenir le volume des seins,
- De favoriser le pic de croissance pubertaire pour les adolescentes impubères,
- De protéger la masse osseuse car la carence en œstrogène est responsable d'une déminéralisation osseuse,
- De diminuer le risque cardiovasculaire car il a été rapporté un risque accru de maladies cardiovasculaires chez les patientes avec une IOP (8),
- D'améliorer la fonction sexuelle et la qualité de vie, en agissant sur le syndrome climatérique, la sécheresse vaginale, et la dyspareunie.

Il est recommandé de poursuivre ce traitement au moins jusqu'à l'âge physiologique de ménopause, c'est-à-dire environ 51 ans (3,5).

5.2 Le THS contraceptif ou non contraceptif

5.2.1 Induction pubertaire

La puberté doit être induite chez une adolescente avec un œstrogène naturel, le 17 β -œstradiol, a priori par voie transdermique en commençant par une faible dose à partir de l'âge physiologique du début du développement de la puberté entre 11 et 13 ans et en augmentant progressivement, sur une période de 2-3 ans. Il n'est pas recommandé de retarder l'induction pubertaire au-delà de 12 ans. Il n'existe pas à ce jour de formulations d'œstrogènes adéquates pour de très petites doses d'œstrogènes. En pratique courante, il existe des patches de 25 microgrammes, sécables à utiliser chez les petites filles (10).

En cas de diagnostic tardif chez des filles un schéma thérapeutique modifié à base d'œstradiol à des doses plus élevées d'emblée peut être envisagé (10).

Les preuves du mode d'administration optimal (oral ou transdermique) ne sont pas concluantes. L'œstradiol transdermique évite un passage hépatique et ne modifie pas les concentrations sériques d'IGF-1. Il entraîne une augmentation des taux d'œstrogènes vers des taux plus physiologiques et semble donc préférable (63). La pilule contraceptive orale n'est pas indiquée pour l'induction de la puberté. Après au moins 2 ans de prise de 17β-œstradiol ou lorsqu'un saignement survient, il est recommandé d'ajouter les progestatifs de manière cyclique (10).

Chez les patientes avec une IOP présentant une hypoœstrogénie, un THS doit être proposé au moins trois semaines par mois (3). Le THS chez une femme qui a un utérus, comprend des œstrogènes associés à de la progestérone ou un progestatif.

Il existe peu d'essais contrôlés randomisés sur les traitements à long terme de l'IOP. La plupart des études porte sur l'observation de femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale prophylactique avant l'âge de la ménopause physiologique (19).

5.2.2 Doses de traitement

Chez la jeune fille ou l'adolescente n'ayant aucun développement mammaire (stade S1), il est généralement admis que les doses initiales d'œstrogènes pour l'induction de la puberté devraient représenter environ 8 à 10% des doses de remplacement chez l'adulte (64). Certaines équipes proposent une dose initiale de 5 µg/kg/jour avec une augmentation progressive par palier tous les 6 mois pour atteindre la dose adulte sur 2 ou 3 ans. Il est utile de faire une courbe de croissance et d'évaluer l'âge osseux avant d'initier l'induction pubertaire. Il est souhaitable de maintenir de petites doses d'œstrogènes pour soutenir le pic de croissance pubertaire avant d'augmenter les doses.

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

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

Bien qu'il n'existe aucun essai clinique permettant de définir une durée optimale du THS chez les femmes atteintes d'IOP, il est généralement recommandé de poursuivre ce traitement au moins jusqu'à l'âge moyen de la ménopause naturelle (51 ans). Les femmes doivent être rassurées sur le fait que les études n'ont pas montré de risque accru de cancer du sein lors de la prise d'un THS à un âge jeune car les œstrogènes administrés substituent, à un taux physiologique, les hormones endogènes déficitaires (24,58).

La plupart des THS actuellement disponibles ont été conçus pour un usage chez des femmes ménopausées à un âge physiologique. Il existe très peu d'études comparant les

différents types de THS des femmes ayant une IOP. Il est possible que les patientes avec une IOP aient besoin de doses plus élevées d'œstrogènes que les femmes naturellement ménopausées (8). Cependant, il y a peu de données concernant les taux optimaux d'estradiol dans le traitement des IOP. Des taux physiologiques d'E2 peuvent généralement être atteints par l'administration d'environ 100 µg de 17β-œstradiol par timbre transdermique.

Le THS a été rapporté comme pouvant favoriser la survenue d'une grossesse (5). Sous ce type de traitement, l'absence de saignements après la période d'administration de la progestérone doit faire rechercher une grossesse et doit conduire les femmes à réaliser le cas échéant un test de grossesse (5).

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer le schéma posologique optimal, la dose ou la voie d'administration du THS chez les femmes atteintes d'IOP (52).

5.2.3 Voies et schémas d'administration du traitement

La voie et la méthode d'administration du THS doivent être choisies avec la patiente (10). La voie transdermique pour le 17β-œstradiol présente l'avantage d'éviter l'effet de premier passage hépatique et donc les effets sur les facteurs de coagulation, avec une absence de risque thromboembolique veineux (8).

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

- Sous forme d'un comprimé non contraceptif associant du 17β-œstradiol et de la progestérone
- Sous forme d'un comprimé d'estrogènes et de comprimés de progestérone
- Sous forme d'un gel d'estrogène et de comprimés de progestérone
- Sous forme d'un traitement combiné oestroprogestatif contraceptif (pilule oestroprogestative)
- Sous forme d'un gel d'estrogènes associé à un dispositif intra-utérin contenant un progestatif.

5.2.4 Nécessité ou non de contraception

Comme il peut exister une fluctuation du fonctionnement ovarien, avec possibilité d'une rémission spontanée, avec un taux de grossesses naturelles entre 4 et 6 %, la nécessité d'une méthode de contraception doit être abordée avec la patiente. Une contraception progestative ne peut être utilisée seule, car elle ne permettra pas la substitution oestrogénique. Ainsi, les COC, en dehors de leur contre-indications habituelles, représentent le premier choix car elles permettent à la fois la substitution hormonale et une contraception efficace (24). La COC peut être considérée comme plus « simple » à utiliser et socialement plus acceptable que les autres formes de THS pour certaines patientes, notamment les plus jeunes (8).

Dans certains cas, une résurgence des symptômes du déficit en œstrogènes au cours de la semaine sans traitement peut survenir. À l'inverse, certaines formes de COC peuvent entraîner des doses supra-physiologiques de stéroïdes. Enfin, le risque thromboembolique, même s'il est faible, est plus élevé avec la prise d'œstrogènes par voie orale que lorsqu'ils sont utilisés par voie transdermique en raison du premier passage hépatique et des effets sur la coagulation (8). Il est à noter que les contraceptifs non oraux (voie transdermique ou vaginale) possèdent les mêmes contre-indications que les COC par voie orale. En l'absence de risque vasculaire, ils peuvent constituer une option thérapeutique supplémentaire, bien qu'il n'existe pas de données spécifiques décrites dans la population de femmes avec une IOP (8).

Il existe très peu d'études ayant comparé le THS oestroprogestatif non contraceptif et la COC. Une seule étude anglaise, sur de très faibles effectifs, suggère que les effets bénéfiques de la prise de COC sur la DMO sont moins favorables que ceux du THS. Il n'existe aucune donnée comparative prospective sur le risque d'évènements cardiovasculaires, comparant COC vs THS non contraceptif chez des femmes avec une IOP (24).

D'autres éléments peuvent intervenir dans le choix de la prescription de COC, comme les propriétés non contraceptives de la COC et en particulier la diminution de la dysménorrhée ou de l'intensité des règles (12).

Dans une étude anglaise, la majorité des praticiens ont indiqué préférer le THS à la COC comme choix de substitution hormonale chez les femmes présentant une IOP. Cependant, il y avait des variations significatives dans leurs pratiques. Les résultats soulignent la nécessité de poursuivre les recherches pour déterminer les schémas thérapeutiques optimaux pour la prise en charge des femmes avec une IOP (55).

5.2.5 Autres traitements

- Les androgènes

Une méta-analyse réalisée en 2019 par Soman et al. a révélé un déficit en androgènes significatif chez les femmes atteintes d'IOP (51). Une réduction significative des taux d'androgènes pourrait induire une baisse de la libido, une baisse d'énergie, voire une diminution de la force musculaire (51). L'utilisation d'un traitement de substitution par les androgènes en complément d'un THS pourrait être utile pour améliorer les problèmes sexuels (baisse de la libido, perte de réactivité ou excitation sexuelle) et favoriser une meilleure qualité de vie (51,56). Ce type de traitement a montré un effet bénéfique uniquement chez les femmes avec une absence totale de libido/désir sexuel, notamment après une ovariectomie bilatérale. En dehors de cette situation, le bénéfice n'est pas démontré. Actuellement, en France, il n'existe pas de molécules disponibles (en dosage et en voie d'administration) à proposer à la population féminine dans cette indication. **Il n'est donc pas recommandé d'utiliser des androgènes de la pharmacopée actuelle dans cette indication** (12).

- La DHEA

Il s'agit d'un androgène faible. Quelques études ont évalué la prise de DHEA chez les femmes avec une IOP. Elles ne montrent aucune amélioration significative de la fonction ovarienne avec une prise de DHEA sur 12 mois (54).

- L'acupuncture

Une étude a suggéré que l'acupuncture pourrait, soulager l'anxiété, réduire le stress et améliorer les symptômes de la ménopause (57). Il n'y a pas d'étude randomisée à ce jour prouvant l'efficacité de cette technique.

5.2.6 Les effets du THS

- Masse osseuse

L'IOP est associée à une diminution de la DMO et à un risque accru de fracture. La prescription de THS permet de maintenir une DMO normale et de diminuer le risque de fracture (12). Une amélioration de la DMO au niveau du rachis lombaire et du col fémoral après 3 ans de THS a été mise en évidence par un essai contrôlé randomisé, la DMO des femmes traitées n'était pas différente de celle des femmes « contrôles » ayant des cycles réguliers.

Le THS chez les femmes avec une IOP semble réduire le risque de fracture si le traitement est pris pendant au moins trois ans (19).

À cette thérapeutique s'ajoutent des mesures hygiéno-diététiques et notamment un apport suffisant en vitamine D afin de prévenir l'ostéoporose (12).

Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'utilisation de traitements non hormonaux tels que les bisphosphonates ou les molécules de type SERM comme le raloxifène dans le traitement de l'IOP (19). Les autres traitements pharmacologiques, y compris les bisphosphonates, ne doivent être envisagés qu'avec les conseils d'un spécialiste de l'ostéoporose.

- Le système cardiovasculaire

Des études épidémiologiques, dès les années 90 ont montré qu'un âge précoce d'arrêt du fonctionnement ovarien est lié à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire (59). En effet un âge de ménopause avant 39 ans augmente de 3 à 5 le risque de décès par infarctus à l'âge de 60 ans. Des anomalies de la fonction endothéliale ont été montrées très rapidement chez les femmes jeunes dans les suites d'une carence en œstrogène (60). La notion d'effet âge des estrogènes est maintenant démontrée. En effet, chez une femme jeune avec des artères saines, les estrogènes augmentent la vasodilatation, diminuent l'activation inflammatoire artérielle et diminuent la progression des lésions d'athérome. Au contraire, lorsque les artères présentent déjà de l'athérosclérose, les estrogènes diminuent la vasodilatation, augmentent l'activation de l'inflammation et augmentent l'instabilité des plaques d'athérome (65). Pour ces raisons, il est souhaitable de compenser le plus tôt possible la carence oestrogénique chez une femme avec une IOP. Une étude récente (COLA trial pour *cycle disturbances, oligomenorrhea and amenorrhea*) a évalué l'impact de la prise d'estrogènes sur le risque cardiovasculaire. L'exposition moyenne aux estrogènes était de 19,3 ans avec une période sans estrogènes de 3 ans, chez des femmes âgées en moyenne de 45 ans. Les résultats montrent que plus la période sans œstrogènes est longue, plus le risque cardiovasculaire est élevé (61).

- Fonctions cognitives

Des données chez les patientes ayant bénéficié d'une ovariectomie bilatérale mettent en évidence une augmentation du risque de démence en cas de carence oestrogénique non traitée (12). Cependant, l'âge moyen des femmes opérées était supérieur à 45 ans. Une étude comparant 154 femmes souffrant d'une IOP avec un groupe témoin a montré une diminution significative des relations sociales et de l'estime de soi. Ces perceptions psychosociales négatives étaient présentes quel que soit le statut matrimonial de la femme, qu'elles aient ou non des enfants, ou la durée écoulée depuis le diagnostic d'IOP (56). Le THS aurait donc potentiellement un effet sur les fonctions cognitives, mais son impact n'est pas démontré à ce jour.

- Vie sexuelle

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

5.2.7 Quelques situations particulières

- Femmes atteintes d'IOP et de migraine

La migraine ne doit pas être considérée comme une contre-indication à l'utilisation du THS chez les femmes atteintes d'IOP. Il convient d'envisager de modifier la dose, la voie d'administration ou le schéma thérapeutique si la migraine s'aggrave sous THS (10). La voie transdermique pourrait être la voie d'administration des œstrogènes présentant le risque le plus faible d'accident vasculaire, pour les personnes migraineuses avec aura (10).

- Femmes souffrant d'IOP et d'hypertension

L'hypertension ne doit pas être considérée comme une contre-indication à l'utilisation de THS par les femmes atteintes d'IOP. L'œstradiol transdermique est la méthode recommandée chez les femmes hypertendues présentant une IOP (10).

- Thromboembolie veineuse (TEV)

Les femmes ayant une IOP et un antécédent de TEV ou des troubles de la thrombophilie biologique doivent être référées à un spécialiste de la coagulation avant de commencer le THS (2). Si une oestrogénothérapie est possible après avis du spécialiste, chez une femme avec une IOP et un risque élevé de TEV, l'œstradiol transdermique est la voie de prédilection (2). Le dossier doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.

- Femmes atteintes d'IOP et d'obésité

L'œstradiol transdermique est la méthode recommandée pour les femmes obèses ou ayant un excès de poids et nécessitant un THS (10).

- Femmes atteintes d'IOP et de fibromes

Les fibromes ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation du THS par les femmes atteintes d'IOP (10).

- Femmes atteintes d'IOP et d'endométriose

Pour les cas très rares de femmes atteintes d'endométriose nécessitant une ovariectomie bilatérale, un THS peut être efficace pour le traitement des symptômes vasomoteurs mais peut augmenter le risque de réactivation de la maladie (10).

5.3 Quelle surveillance pour le THS ?

Il est recommandé de poursuivre le THS au moins jusqu'à l'âge moyen de la ménopause physiologique, soit environ 51 ans (62). Cependant, les études montrent que les taux d'abandon du THS chez les femmes atteintes d'IOP sont élevés (8). Les patientes doivent être soigneusement informées des risques et des bénéfices du THS. Elles doivent être rassurées sur le fait qu'il n'existe aucune preuve suggérant une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes avec IOP sous THS. En effet, des enquêtes récentes ont mis en évidence des perceptions erronées chez les patientes avec une IOP, concernant l'utilisation du THS. En effet, 56 à 79% d'entre elles estimaient que le THS était associé à la survenue d'un cancer du sein (8).

Une fois que le THS est débuté, les femmes atteintes d'IOP doivent faire l'objet d'un examen clinique annuel, en particulier avec un examen gynécologique, une palpation des seins, une mesure du poids et de la pression artérielle (10).

Il semble utile de promouvoir une éducation thérapeutique spécifique pour ces patientes, mais également pour les professionnels de santé sur cette maladie rare (53).

6. La prise en charge de la fertilité

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

6.1.1 Prévention de l'infertilité

Le traitement préventif de la survenue d'une IOP existe chez les patientes qui vont recevoir des traitements gonadotoxiques. Une consultation avec un spécialiste de la fertilité avant le début de la chimiothérapie, de la radiothérapie ou de la chirurgie est recommandée (5).

6.1.2 Préservation ovocytaire ou ovarienne avant l'apparition de l'IOP

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

- Les femmes atteintes de cancer ou de pathologies pour lesquelles elles vont recevoir des traitements potentiellement toxiques pour les ovaires
- Les femmes qui présentent un risque familial d'IOP
- Les autres situations potentiellement à risque d'IOP

Les options de préservation de la fertilité comprennent : la cryoconservation du tissu ovarien, la suppression de la fonction ovarienne avec un agoniste de la GnRH (5) ou une cryoconservation des ovocytes matures ou une cryopréservation des embryons, si la patiente est en couple.

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

Il convient de noter que toutes ces options ne sont pas disponibles dans tous les centres et que certaines techniques sont encore considérées comme expérimentales (5).

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

La cryopréservation de tissu ovarien ou d'ovocytes

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

La cryoconservation de tissu ovarien représente la seule technique offrant la possibilité d'une restitution des fonctions exocrines et endocrines de l'ovaire. Elle requiert le prélèvement de

tout ou d'une partie d'un ovaire, le plus souvent par coéloscopie. La congélation de fragments ovariens est une technique fiable en termes de survie folliculaire. Le prélèvement doit être réalisé de préférence avant tout traitement anticancéreux systémique. La greffe peut se faire en site orthotopique (dans le pelvis : ovaire restant, ligament large près de la fossette ovarienne) ou hétérotopique (tissu sous-cutané de l'avant-bras ou de la paroi abdominale). À ce jour, dans la littérature, plus d'une centaine de grossesses obtenues après transplantation de tissu ovarien congelé ont été rapportées, quasi exclusivement après une greffe orthotopique (11). Le risque de réintroduction de cellules malignes lors de la greffe dépend tout particulièrement du type de cancer. Le taux de succès des greffes dépend directement de la densité folliculaire initiale, ce qui limite ses indications dans l'IOP.

L'amélioration des techniques visant notamment à limiter l'apoptose folliculaire post décongélation de tissus à greffer constitueront sans doute une solution d'avenir. La cryoconservation de tissu ovarien est largement utilisée chez les jeunes filles prépubères chez lesquelles une stimulation par FSH n'est pas envisageable (11). Cette technique induit une altération de la réserve ovarienne et donc une diminution potentielle des chances de fertilité naturelle à l'issue du traitement. Les progrès réalisés ces dernières années ont entraîné une nette amélioration de la disponibilité et du taux de réussite des différentes méthodes de cryoconservation (8).

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

Chez les patientes jeunes, avec une réserve ovarienne normale voire importante, et qui vont débiter un traitement gonadotoxique, il est possible de réaliser une stimulation ovarienne. Le but de cette stimulation est d'obtenir le maximum d'ovocytes en un cycle de stimulation ou deux stimulations ovariennes consécutives. Les modalités de stimulation ovarienne sont globalement identiques à celles utilisées pour les couples infertiles, indemnes de toute pathologie cancéreuse. Lorsqu'un nombre suffisant de follicules a atteint le seuil pré-ovulatoire le prélèvement ovocytaire est ensuite réalisé par ponction transvaginale échoguidée, sous anesthésie locale ou générale (11).

Un taux de FSH > 20 UI/L laisse présager d'un faible intérêt à stimuler. Si la FSH reste au-delà de cette valeur pendant plusieurs cycles, un prélèvement en cycle naturel peut être envisagé, en particulier chez des femmes de moins de 35 ans, avec un compte folliculaire antral normal. Cependant, il n'y a aucune garantie de grossesse car le nombre d'ovocytes vitrifiés nécessaires pour assurer des chances correctes de grossesse est parfois trop difficile à atteindre (11). La littérature, hors contexte d'oncofertilité, montre qu'avant 38 ans, il est nécessaire de cryoconserver quinze à vingt ovocytes pour avoir 70 à 80 % de chances d'obtenir une naissance vivante. Actuellement, aucun risque obstétrical et périnatal supplémentaire n'a été montré après utilisation de la technique de la vitrification ovocytaire.

Préservation de la fertilité dans différents cas de figure

- Prémutation de *FMR1* (11)

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

- Insuffisance ovarienne prématurée post-cancer (11)

Une prise en charge en gynécologie/en médecine de la reproduction/en endocrinologie est recommandée pour les femmes post-pubères traitées par une chimiothérapie potentiellement gonadotoxique et/ou une irradiation ovarienne (avis d'experts/pas de

recherche documentaire) (23). Une technique de PF doit être proposée avant la mise en place de la chimiothérapie (35).

Si la PF n'est finalement pas réalisée, un suivi endocrinologique au moment de la puberté (vers 11 ans) ainsi qu'un bilan de la réserve ovarienne entre 15 ans et l'âge adulte doivent être réalisés afin d'évaluer le pronostic de fertilité spontané. S'il est altéré, une cryoconservation ovocytaire doit être proposée à la patiente (35)

- Maladies auto-immunes

En dehors des cas de traitement à haut risque de gonadotoxicité, où l'indication de PF est reconnue, il n'existe pas de recommandations de PF en présence de maladies auto-immunes. La vitrification d'ovocytes ou d'embryons après stimulation ovarienne est une possibilité si l'on dispose de deux à trois semaines avant le début du traitement (11). Cependant, dans certains cas, comme un lupus actif avec un syndrome des antiphospholipides associé, la stimulation ovarienne peut être contre-indiquée en raison du risque accru de complications thromboemboliques. La cryoconservation de tissu ovarien peut plus rarement se discuter, en particulier chez les femmes prépubères (11).

- Chirurgies pelviennes répétées et ovaire unique

Les chirurgies pelviennes peuvent être à l'origine, notamment lorsqu'elles touchent les ovaires, d'une réduction du pool de follicules primordiaux. La particularité de ces situations est que l'altération de la réserve ovarienne reste strictement quantitative, par effet mécanique. La qualité ovocytaire n'est pas impactée. La stimulation ovarienne devra être discutée chez des patientes devant être réopérées, alors que leurs paramètres de statut folliculaire sont altérés. Elle pourra également être proposée préventivement, en cas de pathologie ovarienne susceptible de récidiver. En cas de stimulation ovarienne irréalisable, des autoconservations ovocytaires en cycle semi-naturel pourront être discutées. Les patientes avec ovaire unique constituent un cas particulier (11).

6.2 Réversibilité éventuelle de l'IOP

Lorsque l'IOP est diagnostiquée et en cas de projet parental, les patientes sont orientées, si elles le souhaitent, vers une prise en charge en PMA pour une fécondation *in vitro* avec don d'ovocyte (3). Cependant, il est important d'informer les patientes que le pourcentage de grossesses naturelles chez les femmes avec une IOP est d'environ 4 à 6 % des cas, en raison de la fluctuation potentielle du fonctionnement ovarien (3).

La reprise spontanée de la fonction ovarienne n'est pas un phénomène rare chez les patientes souffrant d'IOP (66). Jusqu'à 50% des patientes peuvent présenter un retour intermittent de la fonction ovarienne mais seulement 5 à 10% des femmes auront la possibilité de concevoir spontanément (8). Il n'existe pas à ce jour de marqueur pouvant prédire la probabilité d'une grossesse naturelle.

6.3 Le don d'ovocytes

À ce jour, la méthode de procréation médicalement assistée offrant le taux de réussite le plus élevé est la fécondation *in vitro* avec un recours à des ovocytes de donneuse. Cette technique offre un taux de naissances vivantes d'environ 30 à 40% par embryon transféré (22). Le don d'ovocytes est la première prise en charge à proposer chez les femmes atteintes d'IOP souhaitant une grossesse (19). Après quatre cycles, les taux cumulés de grossesses suite au don d'ovocytes peuvent atteindre 70 à 80% (22).

Le délai moyen pour obtenir des ovocytes en France est de 3 ans. Les informations peuvent être obtenues par les couples sur le site de l'Agence de Biomédecine (2). Il semble

important, compte tenu du délai actuel de prise en charge, d'informer le plus précocement possible les patientes de ce type de prise en charge et du délai inhérent à la procédure.

L'adoption est une solution qu'il est possible de proposer aux patientes en cas d'échec, d'impossibilité ou de refus du don d'ovocytes. Dans de très rares cas, l'accueil d'embryon peut être proposé (5).

6.4 Les techniques d'avenir

6.4.1 Activation folliculaire *in vitro* des petits follicules

La première description d'une activation folliculaire sur des fragments ovariens de femmes avec une IOP a été publiée par le groupe de Hsueh, en Californie (11,69). Cette étude a montré la possibilité de promouvoir la croissance folliculaire sur des fragments d'ovaires. En effet, après congélation de fragments ovariens puis traitement par un inhibiteur de la voie Hippo et un activateur de la voie Akt *in vitro*, la croissance de follicules, issus des fragments ovariens traités a pu avoir lieu. Une autogreffe de ces fragments ovariens a été réalisée. Les ovocytes matures ont été utilisés lors d'une technique de fécondation *in vitro*. Après le transfert de l'embryon, une première naissance a eu lieu. Depuis, quelques naissances supplémentaires ont été rapportées en Chine.

6.4.2 Cellules souches ou ovaires *in vitro*

Plusieurs études ont rapporté différentes stratégies pour isoler, cultiver ces cellules souches afin de les différencier en ovocytes puis les réintroduire dans un environnement somatique ovarien. Des études chez les rongeurs ont permis de produire une descendance. Récemment, l'utilisation de différents types de cellules souches pour le traitement de l'IOP a été rapportée, une seule grossesse clinique a été obtenue chez une femme atteinte d'IOP après la transplantation de cellules souches mésenchymateuses de cordon sur un support de collagène (collagène/ cellule souche mésenchymateuse du cordon ombilical) (70). Ces résultats sont préliminaires et il n'existe, à ce jour, aucun consensus sur l'existence et l'origine de ces cellules souches ovariennes.

Dans un avenir plus lointain, il sera peut-être possible d'avoir recours à des ovaires *in vitro*. Quelques équipes américaines et belges ont réussi à réaliser des ovaires *in vitro* chez le rongeur et à obtenir des portées (71).

6.4.3 Traitement médicaux/moléculaires

Récemment, un nouveau mécanisme d'appauvrissement folliculaire induit par la chimiothérapie, appelé "effet de burn-out", a été proposé. Selon cette théorie, les agents de chimiothérapies peuvent conduire à une croissance massive de follicules dormants qui sont ensuite détruits. L'AMH étant l'un des facteurs régulant le recrutement des follicules primordiaux dans la réserve ovarienne, une administration recombinante d'AMH associée à une chimiothérapie pourrait limiter la déplétion des follicules, ce qui représente une option prometteuse pour préserver la fertilité des femmes atteintes de cancer (67,68).

7. Accompagnement des patientes

7.1 Prise en charge et suivi psychologique

Établir un diagnostic précoce d'IOP et proposer un traitement approprié peuvent souvent réduire ou prévenir les séquelles à long terme de cette pathologie. Il est recommandé de fournir un soutien psychologique afin de minimiser les répercussions de ce diagnostic sur la qualité de vie (24).

Les femmes souffrant d'IOP ont plus de difficultés sur le plan de la santé physique et psychologique (5). Il est indiqué de leur proposer un soutien psychosocial afin de minimiser les répercussions de ce diagnostic sur leur qualité de vie (72). Ces patientes doivent être motivées et rassurées quant à l'importance du THS. Elles doivent être soutenues dans leur potentiel désir de grossesse (24).

Il est nécessaire de prendre en compte une possible altération de l'image de soi et un trouble des fonctions sexuelles. Il est connu que les troubles de la sexualité chez les femmes atteintes d'IOP détériorent leur qualité de vie, sans lien avec la présence d'autres pathologies chroniques. Étant donné que l'IOP liée au cancer et les facteurs psychosociaux interagissent pour créer des problèmes sexuels, les programmes d'intervention peuvent obtenir de meilleurs résultats s'ils combinent des stratégies médicales et psychologiques (21).

Il a été démontré que les patientes atteintes d'IOP présentaient davantage d'anxiété, de dépression, d'hostilité, de sensibilité et de détresse psychologique, ainsi qu'une diminution du bien-être général, de l'estime de soi, par rapport aux femmes non atteintes d'IOP (8).

La fertilité et la santé osseuse représentent les principales préoccupations, suivies du bien-être émotionnel. La libido et la sécheresse vaginale étaient perçues comme les principaux effets à long terme par 79% des femmes. Internet était leur principale source d'information (73). La majorité des femmes a demandé plus d'informations ciblant les femmes jeunes et 49% ont demandé un soutien psychologique (73). Le soutien psychologique est donc crucial dans la gestion de l'IOP et les patientes doivent être adressées à un psychologue et recevoir des conseils concernant les groupes de soutien aux patients (8).

Une étude réalisée par Singer et al. a montré que, sur une cohorte de 220 femmes avec une IOP, la majorité des femmes ont estimé qu'elles avaient reçu des informations inadéquates ; 53% ne connaissaient pas la cause de l'IOP, 30% avaient obtenu un diagnostic dans les 6 mois et le diagnostic pour 22% d'entre elles avait mis jusqu'à 3 ans pour être établi (73).

7.2 Éducation thérapeutique de la patiente

Une approche multidimensionnelle devrait être adoptée incluant l'initiation et la gestion d'un traitement hormonal substitutif et la gestion de la contraception ou de la fertilité, ainsi qu'un soutien psychosocial, un suivi annuel pour évaluer la fonction thyroïdienne, la fonction surrénalienne et la prise en charge gynécologique (5).

Un suivi à long terme est approprié et il incombe au praticien qui gère le THS à long terme de le réévaluer régulièrement, parallèlement à un examen du risque médical à long terme. Il est également important que cette prise en charge soit entreprise en collaboration avec des experts en fertilité. Une information sur les futures chances de grossesse naturelle et les options de prise en charge de l'infertilité sont nécessaires. Une prise en charge psychologique est le plus souvent souhaitable car des options, comme le don d'ovocytes,

peuvent avoir une incidence sur la façon dont une jeune femme aborde ses relations futures et sa capacité à être en couple sur le long terme (9).

8 Réseau de soins

La filière maladies rares FIREENDO a pour vocation nationale de réunir les centres cliniques experts en maladies rares endocriniennes et de permettre des échanges avec les acteurs du secteur du diagnostic, de la recherche, de l'enseignement et du monde associatif au sein d'une réflexion collaborative (www.firendo.fr).

Le Réseau européen de référence sur les affections endocriniennes rares (Endo-ERN) vise à améliorer l'accès à des soins de santé de haute qualité pour les patients souffrant de troubles hormonaux. Les conditions endocriniennes sont souvent complexes et nécessitent une longue période de soins en raison de maladies chroniques sans être mortelles. Par conséquent, les soins endocriniens nécessitent une répartition égale des soins pédiatriques et des soins aux adultes. Endo-ERN vise à fournir ces soins aux patients tout au long de leur vie et à réduire et finalement éliminer les inégalités dans les soins aux patients souffrant de troubles endocriniens rares en Europe, en facilitant le partage des connaissances et en facilitant les soins de santé et la recherche connexes (www.endo-ern.eu).

Enfin le Plan France Médecine Génomique mis en place en 2019 a pour but de ne pas laisser des patientes en errance diagnostique. Les patientes sans cause identifiée et avec une première étude génétique négative (caryotype, analyse du gène *FMR1* et panel de gènes) pourront se voir proposer une étude de génome complet après discussion du dossier au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire: <https://clicktime.symantec.com/3QnkF3Sw6DH6rzGDK9HeJkG6H2?u=https%3A%2F%2Fpfmg2025.aviesan.fr%2Fprofessionnels%2Fpre-indications-et-mise-en-place%2Finsuffisance-ovarienne-primitive%2F>

9 Réseau associatif

https://www.orpha.net/SupportGroup_Search.php

Les associations de patients sont utiles pour aider la patiente et ses proches à ne pas s'isoler en proposant une écoute et un soutien moral. Elles permettent de créer des liens entre les patients qui peuvent échanger leurs expériences. Elles peuvent améliorer le parcours de santé du patient: informations sur la pathologie, le suivi au long cours, accès au réseau de soins (centres de compétence, centres de référence, filière de santé maladies rares...) et aux services sociaux. Elles peuvent favoriser la coopération entre les patients, les soignants et l'ensemble des institutions médico-sociales et administratives.

10. Annexe 1 : recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire : réalisation d'une revue des données disponibles sur l'insuffisance ovarienne prématurée (en dehors du syndrome de Turner).

Bases interrogées :

Bases généralistes :

- BDSP, Irdes, Refdoc
- Medline
- Embase
- Thèses.fr
- National Library for Public Health
- Google scholar searches
- Current contents, Sci search

Bases spécialisées :

- EURONHEED (European Network of Health Economics Evaluation Databases)
- Cochrane Library
- Prospero

Agences gouvernementales :

- France (HAS)

Sites en lien avec la pathologie :

- Association de patient
- Orphanet
- Thérapeutique

Période de recherche :

Une période de publication après 2007 : les articles clés de l'avis des experts/groupes de travail antérieurs à cette date sont également intégrés.

Langues retenues : Anglais – Français

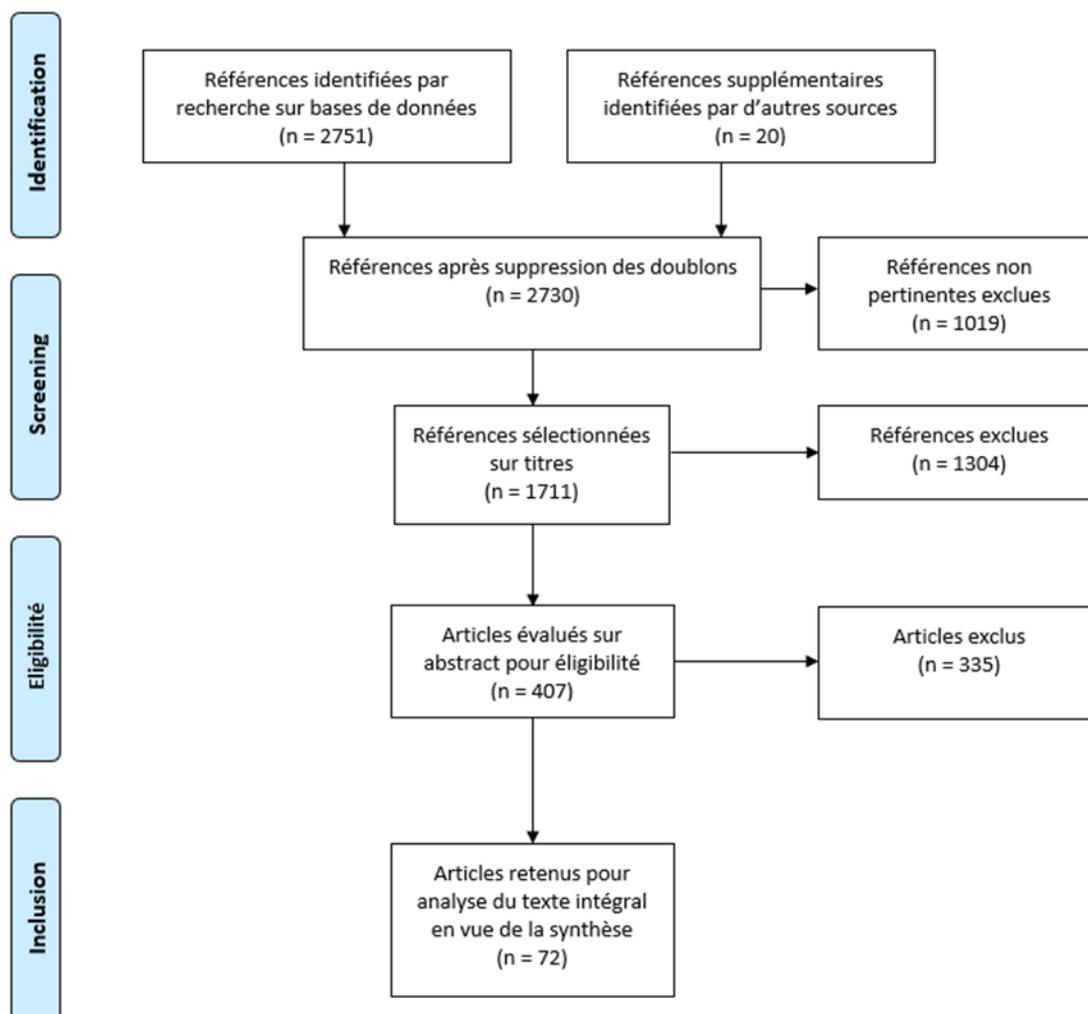
Méthode et mots clés utilisés :

Méthode PICO

Mot / expression clé	Déclinaisons	Traductions
Insuffisance ovarienne prématurée	Insuffisance ovarienne prématurée	Premature ovarian failure / primary ovarian failure / premature ovarian insufficiency

Prise en charge diagnostique	Diagnostic / Diagnostique / Dépistage Recommandations Pratiques	Diagnosis / Diagnostic / Screening / Detection / assessment Guidelines Practices
Prise en charge thérapeutique	Prise en charge / Traitement, Examen / Test / Mesures Traitement hormonal substitutif	Management / Treatment / delivery of Healthcare / Exam / Test / Process Hormone replacement therapy
Parcours de soins		Healthcare pathways / system / care course

Flow chart :



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Nombre de références retenues : 72+ 1 (référence ajoutée en cours de rédaction)

Critères de sélection des articles

Revue des références bibliographiques : sélection des références récentes > année 2007, spécifiques d'IOP, de la prise en charge, du diagnostic, du suivi des patients atteints d'IOP, articles de synthèse qui peuvent remplacer plusieurs références.

Toutes les références bibliographiques clés/incontournables, guidelines ou autres documents existants de la littérature grise, documents non référencés (rapports groupe de travail ALD, synthèse de rencontres...) cités par les experts/groupe de travail ont été sélectionnés.

11. Annexe 2 : liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Christin-Maitre et Maria Givony pour la filière FIREENDO.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Coordonnateur : Pr Sophie Christin-Maitre, Endocrinologie, Paris (75)

Groupe de travail multidisciplinaire

Endocrinologie

- Pr Anne Bachelot, Paris (75)
- Dr Bruno Donadille, Paris (75)
- Pr Sophie Catteau-Jonard, Lille (59)
- Pr Régis Coutant, Angers (49) endocrinologue pédiatre
- Dr Frédérique Albarel, Marseille (13)
- Pr Phillipe Touraine Paris (75)
- Dr Claire Bouvattier, Le Kremlin-Bicêtre (94) endocrinologue pédiatre
- Pr Rachel Reynaud, Marseille (13) endocrinologue pédiatre
- Pr Jean Claude Carel, Paris (75) endocrinologue pédiatre
- Pr Juliane Leger, Paris (75), endocrinologue pédiatre
- Dr Catherine Pienkowski, Toulouse (70) endocrinologue pédiatre
- Pr Nicolas Chevalier, Nice (06)
- Pr Véronique Kerlan, Brest (29)
- Pr Françoise Borson Chazot, Bron (69)

Gynécologie

- Dr Maud Bidet, Rennes (35)
- Dr Lise Duranteau Le Kremlin-Bicêtre (94)
- Pr Geneviève Plu-Bureau, Paris (75)
- Dr Justine Hugon-Rodin, Paris (75)
- Dr Charlotte Sonigo, Clamart (92)
- Pr Michaël Grynberg, Clamart (92)

Génétique

- Pr Micheline Misrahi (94)
- Pr Jean-Pierre Siffroi, Paris (75)
- Dr Laïla El-Khattabi, Paris (75)

Psychiatrie

- Dr Jean Victor Blanc, Paris (75)

Relecture par endocrinologue libéral : Dr Delphine Zenaty (92)

Le PNDS a été rédigé et/ou relu par des membres du centre CMERCD ainsi que du centre de pathologies gynécologiques rares (PGR) et du centre d'anomalies du développement sexuel (DEVGÉN).

12 Annexe 3 : Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Nombreux échanges réalisés par mail

Date	Type de réunion	Présents	Objectifs
04/2018	Échange par mails	M.B, S.CM, Experts	Cadrage du PNDS
08/2018	Échange par mails	M.B, S.CM	Revue de la littérature
10/2018	Échange par mails	M.B, S.CM	Validation de la sélection d'article par le coordinateur du PNDS
06/2019	Échange par mails	L.Q, S.CM	Envoi de la première version de l'argumentaire aux coordonateurs
07/2019	Échange par mails	L.Q, S.CM	Retour sur cette première version par les coordinateurs
09/2019	Échange par mails	L.Q, S.CM, Experts	Envoi de la seconde version de l'argumentaire aux coordonateurs
17/09/2019	Échange par mails	L.Q, S.CM,	Envoi de l'argumentaire aux experts
Janvier 2020	Échange par mails	L.Q , S.CM, Experts	Retour des experts sur cette seconde version
Juin 2020	Échange par mails	L.Q, S.CM, Experts	Relecture de la synthèse à destination du médecin traitant
Septembre 2020	Échange par mails	L.Q, S.CM, Experts	Dernière relecture du PNDS
Mars 2021	Échange par mails	L.Q, S.CM	Finalisation du PNDS

13 Références bibliographiques

1. Haller-Kikkatalo K, Uibo R, Kurg A, Salumets A. The prevalence and phenotypic characteristics of spontaneous premature ovarian failure: a general population registry-based study. *Hum Reprod.* 2015;30(5):1229-38.
2. Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, Bladh M, Sydsjö G. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Womens Health* 2018; 18: 175
3. Christin-Maitre S. L'insuffisance ovarienne prématurée et la diminution de la réserve ovarienne : quelles sont les différences ? *Médecine de la reproduction* 2017;19:7.
4. Pastore LM, Christianson MS, Stelling J, Kearns WG, Segars JH. Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(1):17-23.
5. Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. *Int J Womens Health.* 2014;6:235-43.
6. Fortuño C, Labarta E. Genetics of primary ovarian insufficiency: a review. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(12):1573-85.
7. Huhtaniemi I, Hovatta O, La Marca A, Livera G, Monniaux D, Persani L, et al. Advances in the Molecular Pathophysiology, Genetics, and Treatment of Primary Ovarian Insufficiency. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(6):400-19.
8. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond).* 2015;11(2):169-82.
9. Stewart J. Premature ovarian insufficiency is a lifelong condition. *Clin Endocrinol.* 2017;86(2):168-9.
10. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31: 926-37
11. Comtet M, Seroka A, Benard J, Sonigo C, Grynberg M. Quand et comment préserver la fertilité d'une femme avec une insuffisance ovarienne prématurée potentielle ? *Médecine de la reproduction* 2017;19:11.
12. Eskenazi S, Bernard V, Christin-Maitre S. Insuffisance ovarienne prématurée : les traitements hormonaux substitutifs. *Médecine de la reproduction* 2017;19:9.
13. Bachelot A, Nicolas C, Bidet M, Dulon J, Leban M, Golmard JL, et al. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clinical Endocrinol.* 2017;86(2):223-8.

14. Ferrarini E, Russo L, Fruzzetti F, Agretti P, De Marco G, Dimida A, et al. Clinical characteristics and genetic analysis in women with premature ovarian insufficiency. *Maturitas*. 2013;74(1):61-7.
15. Sadrzadeh S, Painter RC, van Kasteren YM, Braat DDM, Lambalk CB. Premature ovarian insufficiency and perinatal parameters: A retrospective case-control study. *Maturitas*. 2017;96:72-6.
16. Bakhsh H, Dei M, Bucciantini S, Balzi D, Bruni V. Premature ovarian insufficiency in young girls: repercussions on uterine volume and bone mineral density. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(1):65-9.
17. Cameron-Pimblett A, Davies MC, Burt E, Talaulikar VS, La Rosa C, King TFJ, et al. Effects of Estrogen Therapies on Outcomes in Turner Syndrome: Assessment of Induction of Puberty and Adult Estrogen Use. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2820-6.
18. Ates S, Yesil G, Sevket O, Molla T, Yildiz S. Comparison of metabolic profile and abdominal fat distribution between karyotypically normal women with premature ovarian insufficiency and age matched controls. *Maturitas*. 2014;79(3):306-10.
19. Maclaran K, Horner E, Panay N. Premature ovarian failure: long-term sequelae. *Menopause International*. 2010;16(1):38-41.
20. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A, on behalf of the collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prevent Cardiol*. 2016;23(2):178-86.
21. Schover LR. Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality, and fertility. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):753-8.
22. Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, Smolarczyk R, Katulski K, Czajkowski K, et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(9):983-90.
23. van Dorp W, Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, van den Heuvel-Eibrink MM, van den Berg MH, et al. Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol*. 2016;34(28):3440-50.
24. Newson LR, Lewis R. Premature ovarian insufficiency: why is it not being diagnosed enough in primary care? *Br J Gen Practice*. 2018;68(667):83-83.
25. Chemaitilly W, Li Z, Krasin MJ, Brooke RJ, Wilson CL, Green DM, et al. Premature Ovarian Insufficiency in Childhood Cancer Survivors: A Report From the St. Jude Lifetime Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2242-50.

26. Jiao X, Zhang H, Ke H, Zhang J, Cheng L, Liu Y, et al. Premature Ovarian Insufficiency: Phenotypic Characterization Within Different Etiologies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2281-90.
27. van der Kaaij MAE, Heutte N, Meijnders P, Abeilard-Lemoisson E, Spina M, Moser EC, et al. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *J Clin Oncol.* 20 janv 2012;30(3):291-9.
28. Tšuiiko O, Nõukas M, Žilina O, Hensen K, Tapanainen JS, Mägi R, et al. Copy number variation analysis detects novel candidate genes involved in follicular growth and oocyte maturation in a cohort of premature ovarian failure cases. *Hum Reprod.* 2016;31(8):1913-25.
29. Janse F, Knauff EAH, Niermeijer MF, Eijkemans MJ, Laven JSE, Lambalk CB, et al. Similar phenotype characteristics comparing familial and sporadic premature ovarian failure. *Menopause.* 2010;17(4):758-65.
30. Gallicchio L, Miller S, Greene T, Zacur H, Flaws JA. Premature ovarian failure among hairdressers. *Hum Reprod* 2009;24(10):2636-41.
31. Bachelot A, Rouxel A, Massin N, Dulon J, Courtillot C, Matuchansky C, et al. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):179-87.
32. Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF, et al. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(3):788-93.
33. Meiorow D, Lewis H, Nugent D, Epstein M. Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and proposed accurate investigative tool. *Hum Reprod.* 1999;14(7):1903-7.
34. Hickman LC, Llarena NC, Valentine LN, Liu X, Falcone T. Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of the potential role for gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(4):571-81.
35. Bertrand-Delepine J, Decanter C, Geoffroy R Les insuffisances ovariennes prématurées secondaires à la chimiothérapie quelles molécules quels mécanismes *Médecine de la reproduction* 2017; 19: 29-38
36. Bachelot A. Les insuffisances ovariennes prématurées d'origine auto-immune. *Médecine de la reproduction* 2017;19:5.
37. Hyon C, Dodé C. Du caryotype au gène : quelles analyses génétiques faire en cas d'insuffisance ovarienne prématurée en 2017 ? *Médecine de la reproduction* 2017;19:10.

38. Ziegler A, Jonard L, Lerat J, Marlin S. Les insuffisances ovariennes prématurées avec surdité, syndrome de Perrault. *Médecine de la reproduction* 2017;19:8.
39. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen Z-J. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):787-808.
40. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):666-82.
41. Mohamed AA, Al-Hussaini TK, Fathalla MM, Shamy TTE, Abdelaal II, Amer SA. The impact of excision of benign nonendometriotic ovarian cysts on ovarian reserve: a systematic review. *Am J Obst Gynecol*. 2016;215(2):169-76.
42. Gubbala K, Laios A, Gallos I, Pathiraja P, Haldar K, Ind T. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Research*. 2014;7(1):69.
43. Marci R, Mallozzi M, Di Benedetto L, Schimberni M, Mossa S, Soave I, et al. Radiations and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):112.
44. Hoekman EJ, Broeders EABJ, Louwe LA, Nout RA, Jansen FW, de Kroon CD. Ovarian function after ovarian transposition and additional pelvic radiotherapy: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(8):1328-40.
45. Béranger R, Hoffmann P, Christin-Maitre S, Bonnetterre V. Occupational exposures to chemicals as a possible etiology in premature ovarian failure: a critical analysis of the literature. *Reprod Toxicol*. 2012;33(3):269-79.
46. Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature Ovarian Insufficiency - an update on recent advances in understanding and management. *F1000Research*. 2017;6:2069.
47. Meior D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol*. 2000;169(1-2):123-31.
48. Wallace WH, Shalet SM, Crowne EC, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR, Price DA. Gonadal dysfunction due to cis-platinum. *Med Pediatr Oncol*. 1989;17(5):409-13.
49. Sheikhsari G, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Jadidi-Niaragh F, Yousefi M. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy. *Biomed Pharmacol*. juin 2018;102:254-62.
50. Braham R, Hidar S, Chaieb M, Trimeche S, Zaouali M, Lakhel B, et al. [Place of pelvic ultrasonography using transabdominal technique in the investigation of premature ovarian failure]. *Ann Endocrinol* 2010;71(4):286-90.

51. Soman M, Huang L-C, Cai W-H, Xu J-B, Chen J-Y, He R-K, et al. Serum androgen profiles in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2019;26(1):78-93.
52. Hamoda H. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reproductive Health*. 2017;23(1):22-35.
53. 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.
54. Wong QHY, Yeung TWY, Yung SSF, Ko JKY, Li HWR, Ng EHY. The effect of 12-month dehydroepiandrosterone supplementation on the menstrual pattern, ovarian reserve markers, and safety profile in women with premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet* 2018;35(5):857-62.
55. Mital M, Savvas M, Narvekar N, Panay N et al. A cross sectional national questionnaire survey assessing the clinical attitudes of members of the British Menopause Society to the management of premature ovarian insufficiency *Post Reprod Health* 2014; 20: 90-7
56. Orshan SA, Ventura JL, Covington SN, Vanderhoof VH, Troendle JF, Nelson LM. Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women. *Fertil Steril* 2009;92(2):688-93.
57. Chen Y, Fang Y, Yang J, Wang F, Wang Y, Yang L. Effect of Acupuncture on Premature Ovarian Failure: A Pilot Study. *Evidence-Based Complement Altern Med*. 2014;2014:1-6.
58. Ankarberg-Lindgren C, Kriström B, Norjavaara E. Physiological Estrogen Replacement Therapy for Puberty Induction in Girls: A Clinical Observational Study. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(4):239-44.
59. van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet*. 1996;347(9003):714-8.
60. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3907-13.
61. Christ JP, Gunning MN, Palla G, Eijkemans MJC, Lambalk CB, Laven JSE, et al. Estrogen deprivation and cardiovascular disease risk in primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2018;109(4):594-600.e1.
62. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1588-99.

63. Gelbaya T, Vitthala S, Nardo L, Seif M. Optimizing hormone therapy for future reproductive performance in women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(1):1-7.
64. Matthews D, Bath L, Högler W, Mason A, Smyth A, Skae M. Hormone supplementation for pubertal induction in girls. *Arch Dis Child*. 2017;102(10):975-80.
65. Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: Insights from basic science and clinical studies. *Endocr Rev*. 2006;27(6):575-605.
66. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Golmard JL, Gricourt S, Dulon J, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3864-72.
67. Sonigo C, Beau I, Binart N, Grynberg M. Anti-Müllerian Hormone in Fertility Preservation: Clinical and Therapeutic Applications. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019;13:1179558119854755.
68. Sonigo C, Beau I, Binart N, Grynberg M. The Impact of Chemotherapy on the Ovaries: Molecular Aspects and the Prevention of Ovarian Damage. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21).
69. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(43):17474-9.
70. Ding L, Yan G, Wang B, Xu L, Gu Y, Ru T, et al. Transplantation of UC-MSCs on collagen scaffold activates follicles in dormant ovaries of POF patients with long history of infertility. *Life Sciences*. 2018;61(12):1554-65.
71. Laronda MM, Rutz AL, Xiao S, Whelan KA, Duncan FE, Roth EW, et al. A bioprosthetic ovary created using 3D printed microporous scaffolds restores ovarian function in sterilized mice. *Nat Commun*. 2017;8:15261.
72. Benetti-Pinto CL, de Almeida DMB, Makuch MY. Quality of life in women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(9):645-9.
73. Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric* 2011;14(4):428-37.