

INSUFFISANCE OVARIENNE PRÉMATURÉE

par Iris GUILHAUME¹ et Sophie CHRISTIN-MAITRE^{1,2} (Paris)

- L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est une affection rare qui touche 1 à 2 % des
- femmes, avant l'âge de 40 ans. Les principales conséquences sont la carence œstrogénique et une
- infertilité. Elle peut être iatrogène après un traitement gonadotoxique, auto-immune, génétique
- avec anomalies chromosomiques (notamment le syndrome de Turner), ou secondaire à des
- variants pathogènes localisés dans des gènes candidats. Ces dernières années, les techniques de
- séquençage haut débit et les analyses d'exome ont permis d'améliorer la performance diagnostique.
- Il existe à ce jour une centaine de GENES candidats dont une vingtaine a été identifiée depuis
- le début de l'année 2022. Cependant, à ce jour environ 60 % des IOPs restent idiopathiques. La
- prise en charge thérapeutique comprend essentiellement le traitement hormonal substitutif,
- jusqu'à l'âge d'environ 51 ans. Il a pour but de diminuer le risque cardiovasculaire, le risque
- d'ostéoporose, le risque de mortalité globale et d'améliorer la qualité de vie. Pour la prise en
- charge de l'infertilité, le taux de succès de la technique d'assistance médicale à la procréation
- avec don d'ovocytes est de 50 % par cycle. Plusieurs nouvelles techniques sont en cours de
- développement comme la maturation in vitro des follicules à partir de fragments ovariens, les
- injections de plasma riche en plaquettes, voire les traitements utilisant des cellules souches.

Mots-clés : Insuffisance ovarienne prématurée; syndrome de Turner; traitement hormonal substitutif; infertilité; séquençage haut débit; séquençage de l'exome; IOP.

1. - INTRODUCTION - DÉFINITION

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est une affection rare qui atteint 1 femme sur 10 000 avant 20 ans et 1 femme sur 1 000 avant 30 ans (1, 2). Elle se définit cliniquement par une aménorrhée de plus de 4 mois ou une spanioménorrhée avec moins de 3 cycles par an associées à des taux élevés de gonadotrophines (FSH > 25 UI/L) sur au moins deux prélèvements, réalisés à un mois d'intervalle et un taux d'estradiol bas (1), avant l'âge de 40 ans. Les différents mécanismes qui sous-tendent la physiopathologie de l'IOP sont un faible stock folliculaire initial à l'âge embryonnaire, une atrésie folliculaire accélérée ou une maturation folliculaire défectueuse. L'altération de la fonction ovarienne est responsable cliniquement d'une absence de développement des seins (lorsque l'IOP survient avant l'âge de la puberté), d'une aménorrhée primaire ou secondaire et d'une infertilité. Il peut exister des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale, des dyspareunies et des troubles de l'humeur liés à l'hypoestrogénie mais ces signes ne sont pas constants. À long terme, cette hypoestrogénie, si elle n'est pas substituée, peut être responsable d'une altération de la santé et de la qualité de vie des patientes, avec un risque de déminéralisation osseuse et d'ostéoporose précoce, une augmentation de leur risque cardiovasculaire, une augmentation des complications métaboliques et un impact cognitif et sexuel (3-5).

Un programme national de diagnostic et de suivi (PNDS) concernant les IOP a été publié en décembre 2021(1). Même si les étiologies des IOPs restent inconnues à ce jour dans

environ 50 à 60 % des cas, des progrès importants ont été réalisés ces dernières années, en particulier dans la découverte de causes génétiques. De plus, en dehors du traitement hormonal substitutif (THS), plusieurs pistes thérapeutiques sont en cours de développement. Ce chapitre va particulièrement se focaliser sur ces deux aspects de la prise en charge des patientes ayant une IOP.

2. - FACTEURS DE RISQUE ET ÉTIOLOGIES

La prévalence de l'IOP est de 1 à 2 % des femmes. Une étude suédoise réalisée sur 1 036 918 femmes nées entre 1973 et 1993 a montré une prévalence de l'IOP de 1,9 % (6). Plus récemment, une analyse du registre finlandais de la sécurité sociale des femmes sous THS a permis de calculer et de comparer l'incidence de l'IOP entre 1970 et 2017 (7). Elle est la plus élevée dans la tranche d'âge 35-39 ans où elle se situe à 39,9/ 100 000 années-femme. Elle est relativement stable entre ces deux dates sauf dans la tranche d'âge 15-19 ans où elle est passée de 7 à 10/10 000 années-femme. Cette élévation s'explique probablement par une meilleure prise en charge des adolescentes avec une aménorrhée primaire ou secondaire. Dans cette étude, il a été montré que le niveau socioéconomique des femmes avec IOP était légèrement inférieur à celui de la population contrôle ($p < 0,001$). Cette étude a permis d'autre part de calculer le risque relatif d'IOP chez une apparentée au premier degré d'une femme atteinte d'IOP. Il est de 4,6 (IC 95 % 3,3-6,5). Les autres facteurs de risque connus d'IOP sont la prématurité, probablement en lien avec une atrésie folliculaire accélérée (8), et le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (9).

Les trois principales causes d'IOP sont les IOP acquises ou iatrogènes, auto-immunes et les IOP d'origine génétique (1). Dans l'étude sur la population suédoise, la répartition entre les étiologies était de 0,2 % iatrogènes et 1,7 % idiopathiques, c'est à dire sans cause identifiée (6).

2.1 - Acquises

Les causes acquises sont d'origine iatrogène, c'est-à-dire secondaire à un traitement altérant la fonction et la réserve ovarienne, comme une chimiothérapie, une radiothérapie ou une chirurgie pelvienne. Ces situations surviennent chez des femmes traitées pour des cancers, le plus souvent par des chimiothérapies alkylantes ou des radiothérapies pelviennes (10). Les chimiothérapies gonadotoxiques concernent principalement le cyclophosphamide, à très haut risque, puis les sels de platines et la doxorubicine (risque modéré) et enfin les anthracyclines et les taxanes à risque plus faible. Il existe une relation linéaire entre le risque d'IOP et la dose de chimiothérapie (11). Ces chimiothérapies alkylantes sont particulièrement utilisées dans le traitement des hémopathies malignes. De par sa fréquence importante, la maladie de Hodgkin est une cause importante d'IOP post thérapeutique, avec le cancer du sein (12).

Le degré d'altération de la réserve ovarienne après radiothérapie dépend de l'âge au moment de l'irradiation et de la dose reçue. Le tissu ovarien est très radiosensible et les lésions surviennent même à faible dose (13). Il est estimé que la dose suffisante pour détruire 50 % des ovocytes présents avant l'irradiation est inférieure à 2 Gray (Gy) (14). A l'âge de 20 ans, la dose ayant pour conséquence une IOP chez 97,5 % des patientes se situe à 16,5 Gy. Plus la patiente est jeune au moment de l'irradiation, moins l'atteinte du stock ovocytaire sera importante. Il est possible dans certains cas de transposer chirurgicalement les ovaires en dehors du champ d'irradiation pour limiter la dose reçue par les gamètes et poten-

tiellement de réduire de 50 % le risque d'insuffisance ovarienne (15). La chirurgie des endométrïomes, surtout lorsqu'ils sont bilatéraux est une étiologie d'IOP. L'endométrïose, dans les stades avancés, pourrait en elle-même accélérer la perte ovocytaire (16).

2.2 - Étiologies auto-immunes

L'IOP peut être associée à des pathologies auto-immunes. Cependant, la preuve d'une origine auto-immune, en dehors du contexte clinique, est souvent difficile. Il est fréquent de retrouver des auto-anticorps anti-TPO, avec une prévalence de 24 % chez les patientes en IOP vs 10 % chez les contrôles (17). Il est difficile de faire un lien de causalité uniquement sur la présence des anticorps anti-thyroïdiens, et l'auto-immunité doit être retenue après élimination des autres étiologies. A l'inverse, la présence des anticorps anti-surréaliens, anti-21-hydroxylase, anti-side-chain cleavage ou anti-SCC, s'ils sont positifs, ont une bonne valeur prédictive d'une IOP auto-immune. Deux cohortes internationales européennes multicentriques, incluant 6870 femmes, viennent de montrer que 4,5 % des IOP étaient probablement d'origine auto-immune, en raison de la présence d'autoanticorps anti-surréaliens (18). Une étude norvégienne réalisée chez les femmes ayant une maladie d'Addison vient de montrer une prévalence d'IOP chez 47/461 femmes, soit 10,2 % de la cohorte (19). Un tiers de ces femmes a développé l'IOP avant l'âge de 30 ans. De plus, l'IOP précédait ou coïncidait avec le diagnostic d'Addison chez plus de 50 % des patientes. Dans cette étude, le dosage des anticorps anti-SCC était le plus fiable avec une valeur prédictive négative de 96 % (19). Peu de données sont disponibles à ce jour chez les femmes ayant un diabète de type 1. Une étude a rapporté une prévalence de 2,5 % d'IOP (20).

2.3 - Étiologies Génétiques

Dans 10 à 30 % des cas, il existe une histoire familiale d'IOP, ce qui suggère une cause génétique (21). Toute analyse génétique nécessite l'obtention d'un consentement éclairé. Il est utile pour le clinicien de se faire aider par un spécialiste en génétique, en particulier pour pouvoir interpréter et rendre certains résultats. Les causes les plus fréquentes sont des anomalies chromosomiques, soit de nombre (syndrome de Turner ou ST) ou de structure (10-13 % des IOP). Les autres causes génétiques sont plus rares. Elles peuvent être la conséquence d'une prémutation du gène FMR1 (syndrome de l'X fragile), ou secondaire à des variants pathogènes de différents gènes qui peuvent être détectés par séquençage d'un panel de gènes grâce au Next Generation Sequencing ou NGS (22). La liste des laboratoires labellisés pour les analyses des IOPs est disponible sur le site de la filière FIREENDO (adresse à remettre ici). Des techniques comme le séquençage d'exome (WES, whole exome sequencing) qui ne sont pas encore disponibles en routine, ont permis d'identifier ces dernières années de nouvelles étiologies d'IOP.

2.3.1 - Syndrome de Turner

La cause d'IOP congénitale la plus fréquente est le ST. Il concerne une naissance vivante de fille sur 2500 (23). Il résulte d'une anomalie du chromosome X avec monosomie homogène 45,X ou de multiples formes mosaïques (45,X 46,XX). Le phénotype inclut de manière quasi constante le déficit statural et l'IOP. Les autres atteintes cardiovasculaire, en particulier la bicuspidie aortique ou la dilatation aortique, les atteintes thyroïdiennes, hépatiques, métaboliques, ORL et rénales sont variables (23). La puberté spontanée survient dans 40 à 50 % des cas et la ménarche dans 10 à 20 % des cas (1). Les patientes porteuses d'une monosomie homogène 45,X ont souvent des ovaires atrophiques, fibreux, contenant

très peu ou pas de follicules (24). À l'inverse, les patientes avec une anomalie du chromosome X sous forme de mosaïque ou avec délétion partielle peuvent avoir des phénotypes plus atténués, notamment des chances de grossesse spontanée. Une étude française sur 480 femmes avec un ST a montré un taux de 5,6 % de grossesses naturelles (25). En cas de désir de grossesse, la plupart des femmes avec un ST auront recours à une procédure d'AMP avec don d'ovocytes (DO) (26). Chez ces patientes le taux de grossesse est de 45 à 60 %, suite à cette technique (18). Il est cependant nécessaire d'être particulièrement vigilant vis-à-vis du diamètre aortique avant d'autoriser la grossesse car 30 à 40 % des patientes avec ST ont une malformation cardiovasculaire associée et qu'il existe un risque de dissection aortique pendant la grossesse ou en postpartum d'environ 2 % (25, 27). Un bilan pré-conceptionnel avec une IRM aortique de moins de 2 ans est nécessaire (1, 25). Notre groupe a initié depuis 2020 une réunion trimestrielle de concertation pluridisciplinaire (RCP) incluant des cardiologues, des radiologues, des chirurgiens cardiaques, des hépatologues, des gynécologues et des endocrinologues pour évaluer le risque d'une grossesse en cas de ST.

2.3.2 - Pré-mutation *FMRI*

La pré-mutation du gène *FMRI* (fragile X mental retardation 1), gène qui est impliqué dans le syndrome de l'X fragile, est retrouvée chez 14 à 20 % des femmes en IOP avec histoire familiale et chez 2 à 5 % des IOP isolées (28-31). Le gène *FMRI* se situe sur le bras long du chromosome X. Il peut être le siège d'une pré-mutation ou d'une mutation complète sous forme de répétitions anormalement élevées de triplets CGG dans sa région 5' non codante. Le nombre de triplets CGG est normal lorsqu'il est inférieur à 50. La pré-mutation se situe entre 55 et 199 triplets. Une mutation complète se définit par plus de 200 triplets. Les femmes avec une pré-mutation ont une probabilité d'avoir une IOP égale à 20 %.

2.3.3 - Autres causes génétiques

Après élimination des causes iatrogènes, du ST, de la pré-mutation *FMRI* et des causes auto-immunes, un séquençage à haut débit, appelé aussi Next Generation Sequencing (NGS) peut être proposé. À ce jour, des variants ont été identifiés dans une centaine de gènes candidats différents (32). La majorité de ces gènes sont impliqués dans la folliculogénèse, la stéroïdogénèse et surtout dans le processus de méiose (*MSH4*, *MSH5*, *HFM1*, *MEIOB*, *STAG3*, *MCM8*, *MCM9* et *SYCE1*).

Une étude multicentrique française d'Eskenazi *et al.*, a inclus 269 patientes avec une IOP idiopathique et testé 18 gènes (*BMP15*, *DMC1*, *EIF2S2*, *FIGLA*, *FOXL2*, *FSHR*, *GDF9*, *GPR3*, *HFM1*, *LHX8*, *MSH5*, *NOBOX*, *NR5A1*, *PGRMC1*, *STAG3*, *XPNPEP2*, *BHLB*, and *FSHB*) par la technique de NGS. Cette étude a permis d'identifier au moins une anomalie génétique chez 38 % des patientes (33). Les variants localisés dans le gène *NOBOX* étaient les plus fréquents (9 %). De manière intéressante, cette étude n'a pas mis en évidence de différence entre les différents génotypes en fonction du caractère primaire ou secondaire de l'aménorrhée. Ainsi, la probabilité d'identifier une étiologie génétique semble élevée, même en cas d'aménorrhée secondaire.

La technique d'analyse d'exome a permis ces dernières années d'identifier de nouveaux gènes candidats dans les IOPs. Rien que lors des six derniers mois de 2022, des variants potentiellement délétères ont été rapportés dans 20 gènes différents. La majorité d'entre eux est impliquée dans la méiose (Table 1). Une étiologie a pu être identifiée, essentiellement dans les cas familiaux d'IOP. Nous avons réalisé une analyse nationale multicentrique,

Table 1. - Nouveaux gènes identifiés en 2022 comme candidats dans les IOPs

Gène	Fonction potentiellement altérée par le variant pathogène	Nombre de patientes	Cas familial ou sporadique	Pays d'origine des patientes	Notion de consanguinité	Auteur, référence
C14ORF39	complexe synaptonémal	1 / 1030	sporadiques	Chine	non	(34)
SYCE1	complexe synaptonémal	1 / 1030	sporadiques	Chine	non	(34)
RAD51B	défaut de réparation de l'ADN pendant la méiose	2 sœurs	familial	Brésil	oui	(35)
YTHDC2	régulation de la méiose	3 patientes	familial (2 familles)	Inde/Pakistan	oui	(36)
ZSWIM7 =SWS1	recombinaison homologue pendant la méiose	2 sœurs	familial	Turquie	oui	(37)
KASH5	appariement des chromosome en méiose	2 sœurs	familial	Chine	oui	(38)
TP63	augmentation de l'apoptose ovocytaire	1 femme et sa tante + 2 femmes	familial dans 1 cas/3	Mali (n=1) non décrit pour les 2 autres	non	(39)
DMRT2	développement sexuel	2 sœurs	familial	France	non	(40)
EPB41L2	rôle dans le cytosquelette	1 femme	familial	France	non	(40)
REC8	complexe synaptonémal	2 sœurs	familial	France	non	(40)
RNF212	augmentation des recombinaisons	2 sœurs	familial	France	non	(40)
SUN1	contact entre la lamine nucléaire et le cytosquelette	1 femme	familial	France	non	(40)
SYPC1	complexe synaptonémal	1 mère et sa fille	familial	France	non	(40)
USP36	recombinaison homologue pendant la méiose	1 femme/281	sporadique	États-Unis/Italie/France	?	(41)
VCP	organisation de la chromatine	1 mère et sa fille/281	familial	États-Unis/Italie/France	?	(41)
WDR33	différenciation des cellules progénitrices du follicule	1 femme/281	sporadique	États-Unis/Italie/France	?	(41)
PIWIL3	maturation des ovocytes	2 femmes/281	sporadique	États-Unis/Italie/France	?	(41)
NPM2	organisation de la chromatine	1 femme/281	sporadique	États-Unis/Italie/France	?	(41)
LLGL1	assemblage des chromosomes	1 femme/281	sporadique	États-Unis/Italie/France	?	(41)
BOD1L1	resection des cassures double-brain	1 femme/281	sporadique	États-Unis/Italie/France	?	(41)

appelée FAMIOp, qui a permis de recruter 36 femmes atteintes d'IOP familiale. Ces femmes avaient au moins un apparenté du premier degré avec une IOP (40). Parmi ces 36 familles, l'analyse d'exome a mis en évidence un total de 18 variants pathogènes ou probablement pathogènes. Parmi ces variants, 12 étaient localisés dans des gènes déjà connus et 6 dans des « nouveaux » gènes, c'est-à-dire non impliqués auparavant dans les IOPs (*EPB41L2*, *REC8*, *RNF212*, *SUN1*, *SYPC1*, *DMRT2*). La plupart de ces variants concernent des gènes de méiose et/ou de réparation de l'ADN et plus rarement, des variants dans des gènes codant pour l'activation, la croissance et la maturation folliculaire. Cette étude permet de supposer qu'une large proportion des cas familiaux d'IOP sont d'origine génétique et qu'à ce jour, le

séquençage de l'exome permet de retrouver une explication moléculaire dans près de 50 % des cas. À la lumière de ces avancées, il devient possible de proposer à ces familles un conseil génétique, une préservation ovocytaire précoce ou une planification des grossesses afin de limiter l'impact de l'IOP.

À ce jour, l'étiologie de l'IOP reste encore indéterminée dans environ 60 % des cas (1, 42). Il est possible que l'environnement puisse avoir un impact sur la survenue des IOP (43). Les IOP pour lesquelles le caryotype est normal, la prémutation *FMR1* absente, le séquençage NGS ne retrouve pas de variant pathogène et lorsque les anticorps antisurréaliens sont négatifs, sont dites idiopathiques. Le séquençage d'exome n'est pas disponible en routine à ce jour. Cependant, en France, une recherche génétique plus approfondie par séquençage du génome entier peut être réalisée dans le cadre du programme de génétique appelé France génomique 2025. Une analyse en trio incluant le sujet index et ses deux parents peut être réalisée au sein d'une plateforme, soit Sequoia au Nord de la France, soit Auragen au Sud de la France. Les prélèvements, sous forme d'une prise de sang de 5ml, peuvent être réalisés dans des centres labellisés, après acceptation du dossier lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale, appelée France génomique IOP (<http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>). Une difficulté majeure est liée au fait que dans la majorité des cas, chaque famille présente une atteinte dans un gène différent. Parmi les nouveaux gènes identifiés, certains sont impliqués dans la spermatogénèse. Il est donc important lors de la réalisation de l'arbre généalogique d'évaluer les infertilités masculines.

3. - DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Les critères retenus pour poser le diagnostic d'insuffisance ovarienne prématurée sont présentés dans la *table 2* (1, 2).

Les dosages hormonaux doivent être effectués à distance (environ 3 mois) de tout traitement hormonal, les contraceptions œstro-progestatives sous estimant de façon majeure les taux de gonadotrophines. Le taux d'estradiol peut être utile pour éliminer un prélèvement réalisé lors du pic pré-ovulatoire de LH. Le taux d'AMH est classiquement bas voire effondré, mais ce dosage n'est pas inclus dans les critères de diagnostic d'IOP. En effet, il n'est pas toujours parfaitement corrélé à la réserve ovarienne, notamment dans les causes auto-immunes d'IOP où le taux d'AMH peut être normal.

Table 2. - **Critères diagnostiques et examens complémentaires initiaux**

Critères diagnostiques	<ul style="list-style-type: none"> - Aménorrhée de plus de 4 mois ou spanioménorrhée sévère. - Taux élevés de gonadotrophines (FSH > 25 UI/L) sur au moins deux prélèvements réalisés à un mois d'intervalle. - Avant l'âge de 40 ans
Bilan étiologique	<ul style="list-style-type: none"> - Caryotype. - Recherche de pré-mutation <i>FMR1</i>. - Dosage des Anticorps anti-21 hydroxylase. - Séquençage NGS si accessible et si le reste du bilan est négatif.
Bilan complémentaire	<ul style="list-style-type: none"> - TSH, Anticorps anti-thyroperoxidase, Anticorps anti-thyroglobuline. - Échographie pelvienne (ou IRM pelvienne chez les adolescentes en l'absence de rapport sexuel). - Ostéodensitométrie, au diagnostic, puis tous les 5 ans si elle est anormale.

Le dosage des anticorps anti-ovaires n'est pas recommandé car il est peu sensible et peu spécifique. L'échographie pelvienne est intéressante pour évaluer l'épaisseur de l'endomètre et la taille des ovaires. Il existe souvent de nombreux petits follicules dans les causes auto-immunes (1).

4. - CONSÉQUENCES DE L'IOP

4.1 - Qualité de vie - Vie sexuelle

La carence œstrogénique peut être responsable d'un syndrome climatérique avec bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, dyspareunie et diminution de la libido, qui peuvent altérer la qualité de vie (45). L'évaluation de la sexualité chez les patientes en IOP a révélé que 50 % signalaient un dysfonctionnement sexuel malgré la forte proportion (69 %) de femmes prenant un traitement hormonal substitutif (46). Les patientes ayant un ST ont des premiers rapports sexuels plus tardifs, moins fréquents et de moins bonne qualité en comparaison avec les femmes ayant une fonction ovarienne normale (premier rapport à 17,3 ans dans la population générale versus 21,2 ans dans le syndrome de Turner) (47).

4.2 - Risque cardiovasculaire

La carence estrogénique par insuffisance ovarienne est un facteur de risque cardiovasculaire, avec une augmentation du risque d'athérosclérose, de dyslipidémie, d'insulinorésistance, d'accident vasculaire cérébral (AVC), et d'infarctus du myocarde, indépendamment de la cause de l'IOP (iatrogène ou spontanée) (48). La mortalité globale des femmes avec IOP est augmentée par rapport à celle de la population générale, du fait de ces complications potentielles. Le risque relatif se situe entre 1.29 [95 % CI 1.08-1.54] et 1.67 [95 % CI 1.16-2.40], en fonction des différentes études (48,49). Des études observationnelles suggèrent que le risque cardiovasculaire augmente à partir de 5 à 10 ans après la perte de la fonction endocrine ovarienne (50). La mortalité cardiovasculaire est 80 fois plus importante chez les femmes en IOP que celle des femmes ménopausées entre 49 et 55 ans (13, 51), en l'absence de THS. La progression de l'athérosclérose est ralentie par la supplémentation médicamenteuse en œstrogènes (51). Il est ainsi indispensable de proposer un THS, mais également de réduire tous les autres facteurs de risque modifiables tels que le tabac, la sédentarité, les dyslipidémies et le surpoids (2).

4.3 - Minéralisation osseuse

La carence en œstrogènes est un facteur de risque d'ostéoporose et de fractures osseuses, en particulier rachidiennes (2, 52). Lorsque la ménopause survient après 40 ans, la déminéralisation osseuse survient classiquement 4 à 5 ans après l'installation de l'hypoestrogénie. Le pic de masse osseuse se constituant autour de l'âge de 20 ans, les jeunes femmes avec IOP avant cet âge sont d'autant plus à risque d'ostéoporose (51).

4.4 - Impact psychologique

Le diagnostic d'IOP, quelle que soit son étiologie, a un impact traumatisant chez les femmes jeunes. L'annonce du diagnostic est délicate et doit s'accompagner d'une prise en charge multidisciplinaire (53). L'IOP entraîne une détresse psychologique et celle-ci est la principale cause de timidité, d'anxiété et de dépression chez les patientes (54-56). Elle diminue également l'estime de soi et la satisfaction à l'égard de la vie (57). Ces femmes se

sentent moins féminines, plus vieilles, moins attractives sexuellement et déclarent que l'infertilité a un impact important sur leurs interactions avec leur partenaire et augmente la crainte d'être rejetée. Il a été montré que le déficit hormonal n'est pas le seul facteur expliquant le fardeau psychologique de ces femmes en insuffisance ovarienne précoce (56).

5. - LES TRAITEMENTS DE L'IOP

5.1 - *Traitement hormonal substitutif*

Le traitement hormonal doit être instauré rapidement après le diagnostic et poursuivi jusqu'à l'âge moyen de la ménopause physiologique, soit aux alentours de 51 ans. Il permet de réduire les symptômes liés à l'hypo-œstrogénie et d'améliorer la qualité de vie des patientes (58).

Chez les patientes dont l'IOP survient avant la puberté, il est nécessaire de l'induire progressivement, avec d'abord des petites doses de 17-bêta œstradiol (8 à 10% de la dose adulte) à partir de 11 ans, pendant 2 à 3 ans, afin d'obtenir un développement mammaire harmonieux. Des recommandations européennes viennent d'être publiées (60). Lorsque surviennent les premiers saignements utérins, la progestérone est introduite, dans un but de protection endométriale contre l'hyperplasie, au moins 12 jours par mois.

Le traitement avec administration séquentielle de la progestérone (P) entraîne des hémorragies de privation mensuelles qui peuvent être suspendues par une administration continue. La progestérone est ajoutée uniquement lorsqu'un utérus est présent.

La dose adulte recommandée de 17-bêta œstradiol (E2) est actuellement de 100µg par voie percutanée par jour ou 2 mg per os. Différentes formes de THS sont possibles, soit E2 + P, sous forme combinée en comprimés, soit E2 en percutanée associée à P en comprimé. Il est également possible, après la puberté uniquement, d'utiliser une contraception œstro-progestative classique surtout en l'absence de désir de grossesse. En effet, il a été décrit un taux de grossesse spontanée de 4 à 6% chez les femmes en IOP idiopathique (61). La pilule œstroprogestative est souvent mieux acceptée par les femmes jeunes. Cependant, l'administration cutanée des œstrogènes permet un impact réduit sur l'activation des facteurs de la coagulation lors du premier passage hépatique et donc sur le risque thrombo-embolique veineux (13). Lorsqu'il existe un facteur de risque cardiovasculaire ou thromboembolique tels qu'une HTA, un antécédent de thrombose, une obésité ou des migraines avec aura, la voie transdermique est préférée pour l'administration des œstrogènes. Il est à noter que le THS, administré chez des femmes avec IOP, n'augmente pas le risque de développer un cancer du sein (62) et ne nécessite pas de mammographie régulière avant l'âge de 50 ans. Il existe peu d'études ayant comparé chez les femmes avec IOP un THS avec des œstrogènes et de la progestérone naturels versus une pilule œstroprogestative.

5.2 - *Prise en charge de l'infertilité*

En cas d'histoire familiale d'IOP ou de traitement gonadotoxique, il est souhaitable chez une adolescente après la puberté, ou une femme adulte, de proposer une cryoconservation ovocytaire avant de débiter le traitement gonadotoxique. Il est nécessaire de congeler au moins 12 à 15 ovocytes pour obtenir une chance de grossesse (1). Le premier cas d'une naissance vivante chez une patiente avec ST ayant bénéficié d'une congélation ovocytaire a été rapporté cette année (63).

Avant la puberté, la cryoconservation de cortex ovarien immature représente une alternative prometteuse pour ces patientes souvent très jeunes, permettant de s'affranchir d'une stimulation ovarienne et d'une ponction ovocytaire (64). Dans le ST, les ovocytes contenus dans les follicules des fragments ovariens cryoconservés ont majoritairement des chromosomes sexuels normaux, alors que les cellules de la granulosa sont majoritairement 45,X. (65). Même si ces techniques ont déjà prouvé leur efficacité chez des patientes sans anomalie chromosomique et ayant conservé des fragments avant un traitement gonadotoxique (66), les techniques de maturation *in vitro* et de réimplantation restent encore à développer pour les patientes avec ST. Une cohorte néerlandaise, débutée en 2021, a inclus 100 patientes avec ST, âgées de 2 à 18 ans, qui ont accepté de conserver un de leur ovaire. Le but de cette étude est d'évaluer le taux de naissances vivantes après réimplantation du cortex, dans les 50 années à venir (64).

En cas d'IOP avérée, la fertilité naturelle est d'environ 6 %. Ainsi, les patientes sont orientées vers l'assistance médicale à la procréation avec don d'ovocyte. Suite à cette technique, le taux de naissance vivante est de 30 à 40 % par transfert et de 70-80 % après 4 cycles cumulés (62).

5.3 - Techniques de prise en charge de l'infertilité en cours de développement

Il existe des techniques, en cours d'expérimentation, de maturation *in vitro* de follicules antraux prélevés sur des fragments de cortex ovariens, avec quelques naissances vivantes (67). Des stratégies de différenciation de cellules-souches en ovocytes, secondairement réintroduits dans les ovaires sont en cours de développement (68).

De multiples thérapeutiques dont l'efficacité ou l'innocuité n'ont pas été prouvées sont proposées aux patientes avec IOP tels que le régime anti-oxydant ou la déhydroépiandrostérone (DHEA). La seule étude randomisée publiée en cas d'IOP n'a pas montré d'efficacité de la DHEA (69). La dernière technique, très répandue dans les réseaux sociaux, est l'injection de plasma riche en plaquettes (PRP). À ce jour, il n'existe pas d'essai randomisé (70). Une publication récente vient de rapporter les résultats d'une étude observationnelle incluant 80 femmes âgées de 28 à 54 ans, ayant une réserve ovarienne très basse (non systématiquement des femmes avec IOP). Un volume d'1,5 ml a été injecté dans le cortex ovarien avec une moyenne de 12 injections par ovaire (71). Cette étude n'a pas montré de bénéfice statistiquement significatif. Une autre technique est l'injection intra-ovarienne de cellules-souches autologues. Une étude de phase I, non randomisée, a montré des résultats variables sur la baisse du taux de FSH (72). En cas de désir de grossesse, le THS non contraceptif doit être poursuivi.

6. - CONCLUSION

L'insuffisance ovarienne prématurée est une affection rare, qui nécessite une prise en charge spécialisée, pluri-disciplinaire, médicale et psychologique. L'annonce du diagnostic est souvent difficile et l'étiologie n'est identifiée à ce jour que dans 40 à 50 % des cas. Ainsi, les patientes peuvent avoir du mal à accepter leur pathologie et de manière irrégulière leur THS. L'étude de Singer *et al.* souligne que la première source d'information des femmes ayant une IOP reste internet (46). La majorité des patientes interrogées rapportent ne pas avoir reçu suffisamment d'informations de la part de leur équipe médicale. Le PNDS récent sur les IOPs et l'implication des centres de références ou de compétence des maladies rares

peuvent aider les médecins et le personnel paramédical à prendre en charge ces patientes, tout au long de leur vie.

1. Service d'Endocrinologie, diabétologie et médecine de la reproduction. Centre des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement.

Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Sorbonne Université, 184 rue du faubourg St Antoine 75012 Paris

2. Unité INSERM, UMR U 933, Paris

Adresse pour la correspondance : Pr Sophie Christin-Maitre - Cheffe du service d'Endocrinologie, diabétologie et médecine de la reproduction - Hôpital Saint-Antoine, AP-HP - Sorbonne Université

E-mail : sophie.christin-maitre@aphp.fr

PRIMARY OVARIAN INSUFFICIENCY

by Iris GUILHAUME¹ and Sophie CHRISTIN-MAITRE^{1,2}
(Paris - France)

ABSTRACT

Primary ovarian insufficiency (POI) is a rare disease affecting 1 to 2% of women, before the age of 40. Its main consequences are estrogen deficiency and/or infertility. POI can be iatrogenic due to a gonadotoxic treatment or surgery, autoimmune or genetic. Among the genetic causes are chromosomal abnormalities, such as Turner syndrome, FMR1 premutation or pathogenic variants localized in candidate genes. In the past few years, next generation sequencing and exome analysis have improved the diagnostic performance. Around 100 candidate genes have been identified so far, including 20 of them since the beginning of 2022. However, 60% of cases of POI remain idiopathic. The therapeutic care of such patients include hormonal replacement therapy, at least up to the age of 51. The main goals are to decrease cardiovascular risk, to avoid osteoporosis and to improve the patients' quality of life. Concerning fertility management, the rate of natural pregnancy is low. However, the success of medically assisted reproduction with oocyte donation is around 50% of pregnancy per cycle. Several new techniques are being developed, such as in vitro follicle maturation, injections of plasma rich in platelets or even stem cells.

Key-words: Primary ovarian insufficiency; Turner syndrome; hormonal replacement therapy; infertility; next generation sequencing; exome sequencing; POI.

BIBLIOGRAPHIE

1. Christin-Maitre S, Givony M, Albarel F, Bachelot A, Bidet M, Blanc JV, et al. Position statement on the diagnosis and management of premature/primary ovarian insufficiency (except Turner Syndrome). *Annales d'Endocrinologie*. 1 déc 2021; **82(6)**: 555-71. - **2. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al.** ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. mai

2016; **31(5)**: 926-37. - **3. De Vos M, Devroey P, Fauser BC**. Primary ovarian insufficiency. *The Lancet*. 11 sept 2010; **376(9744)**: 911-21. - **4. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA**. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*. 4 juill 2015; **18(4)**: 483-91. - **5. Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM, Gkekas NK, Kosmidou N, Siolos P, et al**. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 1 janv 2019; **180(1)**: 41-50. - **6. Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, Bladh M, Sydsjö G**. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Women's Health*. 25 oct 2018; **18(1)**: 175. - **7. Silván H, Savukoski SM, Pesonen P, Pukkala E, Gissler M, Suvanto E, et al**. Incidence and familial risk of premature ovarian insufficiency in the Finnish female population. *Human Reproduction*. 1 mai 2022; **37(5)**: 1030-6. - **8. Sadrzadeh S, Painter RC, van Kasteren YM, Braat DDM, Lambalk CB**. Premature ovarian insufficiency and perinatal parameters: A retrospective case-control study. *Maturitas*. 1 févr 2017; **96**: 72-6. - **9. Sydsjö G, Bladh M, Rindebörn K, Hammar M, Rodriguez-Martinez H, Nedstrand E**. Being born preterm or with low weight implies a risk of infertility and premature loss of ovarian function; a national register study. *Ups J Med Sci*. août 2020; **125(3)**: 235-9. - **10. Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K, Reznitzer C, Andersen AN**. Reduced Ovarian Function in Long-Term Survivors of Radiation- and Chemotherapy-Treated Childhood Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 nov 2003; **88(11)**: 5307-14. - **11. van der Kaaij MAE, Heutte N, Meijnders P, Abeillard-Lemoisson E, Spina M, Moser EC, et al**. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *J Clin Oncol*. 20 janv 2012; **30(3)**: 291-9. - **12. De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, Kuenen MA, Ouwens GM, van't Veer MB, et al**. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. *Blood*. 1 janv 2008; **111(1)**: 101-8. - **13. Maclaran K, Panay N**. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond)*. mars 2015; **11(2)**: 169-82. - **14. Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW**. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*. janv 2003; **18(1)**: 117-21. - **15. 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 Res*. 2014; **7**: 69. - **16. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P**. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. nov 2019; **15(11)**: 666-82. - **17. Goswami R, Marwaha RK, Goswami D, Gupta N, Ray D, Tomar N, et al**. Prevalence of Thyroid Autoimmunity in Sporadic Idiopathic Hypoparathyroidism in Comparison to Type 1 Diabetes and Premature Ovarian Failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 nov 2006; **91(11)**: 4256-9. - **18. Vogt EC, Real FG, Husebye ES, Björnsdottir S, Benediktsdottir B, Bertelsen RJ, et al**. Premature menopause and autoimmune primary ovarian insufficiency in two international multi-center cohorts. *Endocr Connect*. 25 mai 2022; **11(5)**: e220024. - **19. Vogt EC, Breivik L, Røyrvik EC, Grytaas M, Husebye ES, Øksnes M**. Primary Ovarian Insufficiency in Women With Addison's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 16 juin 2021; **106(7)**: e2656-63. - **20. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, Grymowicz M, Smolarczyk K, Kostrzak A, et al**. Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency—Our Current State of Knowledge. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2021; **22(5)**: 2594. - **21. Maclaran K, Panay N**. Premature ovarian failure. *BMJ Sexual & Reproductive Health*. 1 janv 2011; **37(1)**: 35-42. - **22. Yang X, Touraine P, Desai S, Humphreys G, Jiang H, Yatsenko A, et al**. Gene variants identified by whole-exome sequencing in 33 French women with premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet*. janv 2019; **36(1)**: 39-45. - **23. Pavlidis K, McCauley E, Sybert VP**. Psychosocial and sexual functioning in women with Turner syndrome. *Clinical Genetics*. 1995; **47(2)**: 85-9. - **24. Abir R, Fisch B, Nahum R, Orvieto R, Nitke S, Ben Rafael Z**. Turner's syndrome and fertility: current status and possible putative prospects. *Hum Reprod Update*. déc 2001; **7(6)**: 603-10. - **25. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Brac de la Perrière A, et al**. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod*. avr 2016; **31(4)**: 782-8. - **26. Hagen IM van, Duijnhouwer AL, Kate-Booij MJT, Dykgraaf RHM, Duvekot JJ, Utens EMWJ, et al**. Wish to conceive and concerns to develop cardiovascular complications during pregnancy in patients with Turner syndrome. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 2 janv 2017; **38(1)**: 45-52. - **27. Donadille B, Christine-Maitre S**. Heart and Turner syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)*. juin 2021; **82(3-4)**: 135-40. - **28. Rafique S, Sterling EW, Nelson LM**. A New Approach to Primary Ovarian Insufficiency. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2012; **39(4)**: 567-86. - **29. Murray A, Schoemaker MJ, Bennett CE, Ennis S, Macpherson JN, Jones M, et al**. Population-based estimates of the prevalence of FMR1 expansion mutations in women with early menopause and primary ovarian insufficiency. *Genet Med*. janv 2014; **16(1)**: 19-24. - **30. Torrealday S, Kodaman P, Pal L**. Premature Ovarian Insufficiency - an update on recent advances in understanding and management. *F1000Res*. 29 nov 2017; **6**: 2069. - **31. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L**. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clinical Genetics*. 2017; **91(2)**: 183-98. - **32. 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.* juin 2018; **29(6)**: 400-19. - **33. Eskenazi S, Bachelot A, Hugon-Rodin J, Plu-Bureau G, Gompel A, Catteau-Jonard S, et al.** Next Generation Sequencing Should Be Proposed to Every Woman With « Idiopathic » Primary Ovarian Insufficiency. *J Endocr Soc.* 1 juill 2021; **5(7)**: bvab032. - **34. Hou D, Yao C, Xu B, Luo W, Ke H, Li Z, et al.** Variations of C14ORF39 and SYCE1 Identified in Idiopathic Premature Ovarian Insufficiency and Nonobstructive Azoospermia. *J Clin Endocrinol Metab.* 17 févr 2022; **107(3)**: 724-34. - **35. Franca MM, Condezo YB, Elzaïat M, Felipe-Medina N, Sánchez-Sáez F, Muñoz S, et al.** A truncating variant of RAD51B associated with primary ovarian insufficiency provides insights into its meiotic and somatic functions. *Cell Death Differ.* 27 mai 2022. - **36. McGlacken-Byrne SM, Del Valle I, Quesne Stabej PL, Bellutti L, Garcia-Alonso L, Ocaka LA, et al.** Pathogenic variants in the human m6A reader YTHDC2 are associated with primary ovarian insufficiency. *JCI Insight.* 8 mars 2022; **7(5)**: e154671. - **37. McGlacken-Byrne SM, Le Quesne Stabej P, Del Valle I, Ocaka L, Gagunashvili A, Crespo B, et al.** ZSWIM7 Is Associated With Human Female Meiosis and Familial Primary Ovarian Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2022; **107(1)**: e254-63. - **38. Zhang Q, Tao C, Gao S, Li S, Xu B, Ke H, et al.** Homozygous variant in KASH5 causes premature ovarian insufficiency by disordered meiotic homologous pairing. *J Clin Endocrinol Metab.* 16 juin 2022; dgac368. - **39. Tucker EJ, Gutfreund N, Belaud-Rotureau MA, Gilot D, Brun T, Kline BL, et al.** Dominant TP63 missense variants lead to constitutive activation and premature ovarian insufficiency. *Hum Mutat.* 8 juill 2022. - **40. Rouen A, Rogers E, Kerlan V, Delemer B, Catteau-Jonard S, Reznik Y, et al.** Whole exome sequencing in a cohort of familial premature ovarian insufficiency cases reveals a broad array of pathogenic or likely pathogenic variants in 50% of families. *Fertil Steril.* avr 2022; **117(4)**: 843-53. - **41. Gorsi B, Hernandez E, Moore MB, Moriwaki M, Chow CY, Coelho E, et al.** Causal and Candidate Gene Variants in a Large Cohort of Women With Primary Ovarian Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 17 févr 2022; **107(3)**: 685-714. - **42. Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, Touraine P, Sinclair AH.** Premature Ovarian Insufficiency: New Perspectives on Genetic Cause and Phenotypic Spectrum. *Endocr Rev.* déc 2016; **37(6)**: 609-35. - **43. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, et al.** Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health.* 7 avr 2017; **16(1)**: 37. - **45. Gupta A, Nayak D, Khare C, Murugesan R, Keepanasseril A.** Quality of life assessment in women with spontaneous premature insufficiency: A comparative cross-sectional study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 1 mai 2022; **272**: 226-9. - **46. Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N.** The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric.* août 2011; **14(4)**: 428-37. - **47. Naess EE, Bahr D, Gravholt CH.** Health status in women with Turner syndrome: a questionnaire study on health status, education, work participation and aspects of sexual functioning. *Clin Endocrinol (Oxf)* mai. 2010; **72(5)**: 678-84. - **48. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD.** Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause.* mars 2012; **19(3)**: 272-7. - **49. Wu X, Cai H, Kallianpur A, Li H, Yang G, Gao J, et al.** Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One.* 2014; **9(3)**: e89597. - **50. Archer DF.** Premature menopause increases cardiovascular risk. *Climacteric.* 1 janv 2009; **12(sup1)**: 26-31. - **51. Maclaran K, Horner E, Panay N.** Premature ovarian failure: long-term sequelae. *Menopause International.* 1 mars 2010; **16(1)**: 38-41. - **52. Maclaran K, Panay N.** Premature ovarian failure. *BMJ Sexual & Reproductive Health.* 2011; **37(1)**: 35-42. - **53. Groff AA, Covington SN, Halverson LR, Fitzgerald OR, Vanderhoof V, Calis K, et al.** Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertility and Sterility.* 1 juin 2005; **83(6)**: 1734-41. - **54. Morris LA, Tishelman AC, Kremen J, Ross RA.** Depression in Turner Syndrome: A Systematic Review. *Arch Sex Behav.* févr 2020; **49(2)**: 769-86. - **55. Benetti-Pinto CL, Almeida DMB de, Makuch MY.** Quality of life in women with premature ovarian failure. *Gynecological Endocrinology.* 1 sept 2011; **27(9)**: 645-9. - **56. Schmidt PJ, Cardoso GMP, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA.** Shyness, Social Anxiety, and Impaired Self-esteem in Turner Syndrome and Premature Ovarian Failure. *JAMA.* 22 mars 2006; **295(12)**: 1373-8. - **57. Fjermestad KW, Naess EE, Bahr D, Gravholt CH.** A 6-year Follow-up survey of health status in middle-aged women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* sept 2016; **85(3)**: 423-9. - **58. Gonçalves CR, Vasconcellos AS, Rodrigues TR, Comin FV, Reis FM.** Hormone therapy in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* juin 2022; **44(6)**: 1143-57. - **60. Nordenström A, Ahmed SF, van den Akker E, Blair J, Bonomi M, Brachet C, et al.** Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol.* 21 avr 2022; **186(6)**: G9-49. - **61. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Golmard JL, Gricourt S, Dulon J.** Resumption of Ovarian Function and Pregnancies in 358 Patients with Premature Ovarian Failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011; **96(12)**: 3864-72. - **62. 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.* 1 sept 2016; **39(9)**: 983-90. -

63. Strypstein L, Van Moer E, Nekkebroeck J, Segers I, Tournaye H, Demeestere I, et al. First live birth after fertility preservation using vitrification of oocytes in a woman with mosaic Turner syndrome. *J Assist Reprod Genet.* févr 2022; **39(2)**: 543-9. - **64. Schleedoorn M, Velden J van der, Braat D, Beerendonk I, Golde R van, Peek R, et al.** TurnerFertility trial: PROTOCOL for an observational cohort study to describe the efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in females with Turner syndrome. *BMJ Open.* 1 déc 2019; **9(12)**: e030855. - **65. Peek R, Schleedoorn M, Smeets D, van de Zande G, Groenman F, Braat D, et al.** Ovarian follicles of young patients with Turner's syndrome contain normal oocytes but monosomic 45,X granulosa cells. *Hum Reprod.* 29 sept 2019; **34(9)**: 1686-96. - **66. Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, Toth B, Korell M, Krüssel J, et al.** Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod.* sept 2016; **31(9)**: 2031-41. - **67. 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.* 22 oct 2013; **110(43)**: 17474-9. - **68. Ding L, Yan G, Wang B, Xu L, Gu Y, Ru T, et al.** Transplantation of UC-MSCs on collagen scaffold activates follicles in dormant ovaries of POF patients with long history of infertility. *Sci China Life Sci.* déc 2018; **61(12)**: 1554-65. - **69. Yeung TWY, Li RHW, Lee VCY, Ho PC, Ng EHY.** A randomized double-blinded placebo-controlled trial on the effect of dehydroepiandrosterone for 16 weeks on ovarian response markers in women with primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2013; **98(1)**: 380-8. - **70. Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, Karaosmanoglu O, Kopuk SY, Scott RT, et al.** Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging.* 5 juin 2020; **12(11)**: 10211-22. - **71. Barad DH, Albertini DF, Molinari E, Gleicher N.** Preliminary report of intraovarian injections of autologous platelet-rich plasma (PRP) in extremely poor prognosis patients with only oocyte donation as alternative: a prospective cohort study. *Hum Reprod Open.* 2022; **2022(3)**: hoac027. - **72. Mashayekhi M, Mirzadeh E, Chekini Z, Ahmadi F, Eftekhari-Yazdi P, Vesali S, et al.** Evaluation of safety, feasibility and efficacy of intra-ovarian transplantation of autologous adipose derived mesenchymal stromal cells in idiopathic premature ovarian failure patients: non-randomized clinical trial, phase I, first in human. *Journal of Ovarian Research.* 6 janv 2021; **14(1)**: 5.

*QUARANTE-TROISIÈMES
JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES*

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 17 ET SAMEDI 18 NOVEMBRE 2023

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)

NOTES