

# INSUFFISANCE OVARIENNE PRÉMATURÉE : de la génétique à la clinique

G. REGE (1), J-M. FOIDART (2), M. NISOLLE (3), A. PINTIAUX (3), A. BÉLIARD (3)

**RESUME :** L'Insuffisance Ovarienne Prématuurée (IOP) est une pathologie dont la présentation clinique est complexe. Elle survient chez 1% des femmes avant 40 ans, 0,1% avant 30 ans. Les causes sont multiples : les anomalies génétiques, les maladies auto-immunes, les atteintes ovariennes iatrogènes secondaires à la chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, aux facteurs environnementaux tels que les virus, les toxines, le tabac, et aux facteurs métaboliques. Cependant, dans la majorité des cas, l'étiologie de l'IOP est idiopathique.

**MOTS-CLÉS :** Ménopause précoce - Insuffisance Ovarienne Prématuurée - Hypogonadisme hypergonadotrope - Infertilité

**THE PREMATURE OVARIAN FAILURE, FROM GENETICS TO CLINIC SUMMARY :** Premature Ovarian Failure (POF) is a condition with complicated clinical presentation. An estimated 1% of the population is affected before the age of 40, with 0.1% affected prior to the age of 30. There are many causes of POI: genetic aberrations, auto-immune ovarian damage, iatrogenic factors following surgery, radiotherapy or chemotherapy, environmental factors (viruses, toxins, smoking) and metabolic. The majority of POF cases have idiopathic etiologies.

**KEYWORDS :** Premature menopause - Premature Ovarian Failure - Hypergonadotropic hypogonadism - Infertility

## INTRODUCTION

La femme possède son nombre maximal de follicules vers 20 semaines de gestation. Le processus normal d'atrésie débute alors et est indépendant de l'ovulation. A la naissance, ce nombre diminue de 6 à 7 millions à 700.000. A la puberté, il ne reste que 400.000 follicules. L'atrésie se poursuit progressivement, ainsi que les ovulations. A la ménopause, il subsiste peu de follicules. La ménopause précoce pourrait ainsi survenir chez toute femme qui débute son existence avec un nombre diminué de follicules ou qui subit une apoptose folliculaire accélérée (1).

L'IOP correspond à une aménorrhée hypogonadotrope, hypergonadotrope survenant chez une femme avant 40 ans. Certaines patientes ovulent de façon intermittente et non prédictive et peuvent même procréer (5-10% des cas), donc il est plus approprié d'utiliser le terme d'Insuffisance Ovarienne Prématuurée (IOP) plutôt que de ménopause précoce (2). L'IOP serait précédée de différents stades de dysfonction ovarienne de sévérité croissante (tableau I). L'IOP est idiopathique dans 74-90% des cas. Elle peut également être familiale (4-33%) ou sporadique (3). L'IOP peut être le résultat d'une diminution du nombre initial de follicules primordiaux se produisant lors du développement ovarien, d'une apoptose ou d'une destruction folliculaire excessive, ou

encore d'une insensibilité folliculaire aux gonadotrophines.

## DIMINUTION DU NOMBRE INITIAL DE FOLLICULES

Des anomalies dans la formation, la migration, ou la prolifération des cellules germinales peuvent produire un déficit du nombre initial de follicules primaires. Le rôle du thymus foetal dans l'établissement des follicules primordiaux a été démontré. Ainsi, une hypoplasie ou agénésie thymique serait associée à une IOP.

## ATRÉSIE PRÉCOCE

Plusieurs étiologies responsables d'une atrésie folliculaire accélérée sont identifiées telles que les causes génétiques, les causes iatrogènes (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) et les causes auto-immunes et comportementales (tabac) (fig. 1).

## ETIOLOGIE

### I. CAUSES GÉNÉTIQUES (tableau II, fig. 2)

#### - Causes génétiques liées à l'X

Plusieurs anomalies du chromosome X sont associées à l'IOP, que ce soient des délétions partielles, des translocations, des déficiences ou des excès géniques. Il a été reconnu que les régions proximales de l'Xp et de l'Xq interviennent dans le fonctionnement ovarien. Les délétions situées sur le bras court du chromosome X (Xp-) conduisent au syndrome de Turner. Les délétions du bras long de l'X (Xq-) sont généralement

(1) Assistante, (2) Chef de Département, (3) Chef de Clinique, Département de Gynécologie et Obstétrique, Université de Liège, CRH de la Citadelle, Liège.

TABEAU I. PRÉSENTATION CLINIQUE DES PATIENTES AVEC IOP

Insuffisance ovarienne	FSH	Fertilité	Menstruations
Fonction normale	Normale	Normale	Régulières
Occulte	Normale	Réduite	Régulières- Cycles courts
Biochimique	Elevée	Réduite	Régulières
Manifeste	Elevée	Réduite	Irrégulières ou absentes

TABEAU II. GÈNES IMPLIQUÉS DANS L'INSUFFISANCE OVARIENNE PRÉMATURÉE

Chromosome	Gène	Localisation
Gènes sur le chromosome X	FMR1 prémutation	Xq27-3
	FMR2	Xq28
	BMP15	Xq11-3
Gènes autosomiques	INHA	2q33-q36
	FOXL2	3q23
	GALT	9p13
	ATM	11q22-3
	AIRE	14q24
	FSHR	2p21-p16
	LHR	2p21
	GDF9	5q31

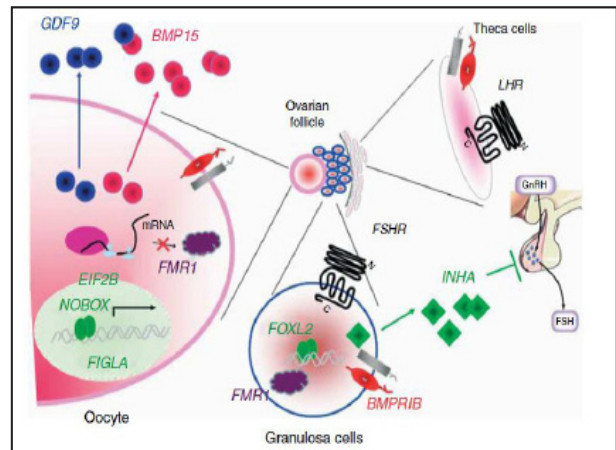


Figure 2. Principaux gènes impliqués dans la pathogénie de l'Insuffisance Ovarienne Prématuurée et leur site d'expression sur l'ovaire. D'après la référence (6), reproduit avec la permission de l'éditeur et la Society of Endocrinology.

sentent le plus souvent une aménorrhée primaire. Normalement, les deux chromosomes X sont actifs au sein des ovocytes et les gènes des chromosomes X sont présents en double copie. Dans ce syndrome, l'haplo-insuffisance entraîne une anomalie de l'ovogenèse. Le degré de l'insuffisance ovarienne est lié à l'importance de la délétion ainsi qu'à sa localisation. La région critique se situe en Xp 11.2-q2.1. L'IOP provient généralement d'une atresie accélérée des ovocytes pendant le troisième trimestre de vie intra-utérine. 10% des femmes atteintes présentent une ménarche. Celles qui sont porteuses d'une mosaïque peuvent présenter des menstruations (40%) avant de déclarer une IOP (5).

La prémutation du X fragile (FMR1) se retrouve dans 1 à 7,5% des IOP sporadiques et dans 13% des cas d'IOP familiale. Ce syndrome est caractérisé par un retard mental d'origine génétique. Il s'agit d'une affection liée à l'X caractérisée par une anomalie de répétitions de triplets CGG. Les hommes sont plus souvent affectés que les femmes. Le syndrome du X fragile survient lorsque le nombre de répétitions de CGG dans le gène FMR (Xq 27,3) est supérieur à 200. Il s'agit d'une mutation complète. Le gène, alors méthylé, devient silencieux par l'absence de transcription du gène. Normalement les répétitions du triplet CGG dans le gène FMR1 sont inférieures à 40. Les répétitions entre 50 et 200 sont connues comme prémutations. Les porteurs de ces prémutations présentent un phénotype particulier. Les femmes avec prémutations FMR1 ont une probabilité accrue de développer une IOP. Ainsi, la prévalence chez ces femmes porteuses d'une prémutation est de l'ordre de 13 à 26 % et l'âge de survenue de la

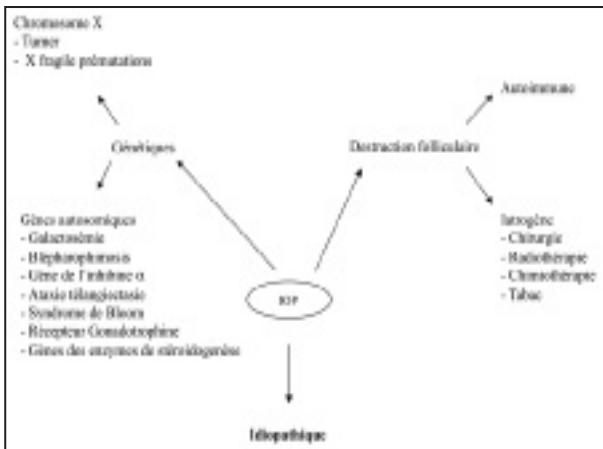


Figure 1. Etiologie des Insuffisances Ovariennes Prématuurées.

associées à une insuffisance ovarienne isolée. La région la plus souvent intéressée par une IOP est la région Xq13-Xq25 (4).

Le syndrome de Turner représente l'IOP liée à l'X la plus fréquente. Il se caractérise par une monosomie X (45, XO) pouvant être partielle ou complète. 50% des patientes présentent un caryotype 45, XO; 5 à 10% possèdent le bras long du chromosome X avec un 2<sup>ème</sup> chromosome X normal (caryotype 46X, i (Xq)). D'autres patientes présentent une mosaïque par exemple 45, XO/46, XX. Les patientes atteintes de ce syndrome pré-

ménopause est plus ou moins précoce en fonction du nombre de répétitions (6). Ces femmes porteuses ont des taux de FSH élevés et des taux d'inhibine B diminués, même lorsque leurs cycles sont encore réguliers. L'association du nombre de répétitions avec le risque d'IOP n'est pas linéaire. Le risque semble plus élevé entre 79 et 99 répétitions, plus réduit entre 55 et 78 et plus de 100. En revanche, les femmes porteuses d'une mutation complète (plus de 200 répétitions) ont une fonction ovarienne normale. Ceci suggère que l'absence de la protéine FMR1 n'est pas la cause de la dysfonction ovarienne. Chez les porteuses de la prémutation, le taux d'ARNm de FMR1 apparaît augmenté dans les lymphocytes et les neurones alors que le taux protéique reste normal. On suppose que l'excès d'ARNm de FMR1 pourrait être toxique. Vu la fréquence de ce syndrome, le dépistage de prémutations du X fragile est recommandé en routine chez toute femme se présentant avec IOP, voire même chez toute femme souffrant de problèmes de fertilité associés à des taux de FSH élevés.

**BMP15** (Bone Morphogenetic Protein-15) est un facteur de transcription identifié pour son rôle dans l'IOP. Il est situé sur le bras court du chromosome X (Xq11.2). Il code pour une pré-proprotéine de la super famille des TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor). BMP15 joue un rôle dans la croissance folliculaire, le développement ovocytaire et la prévention de l'apoptose. La mutation de ce facteur à l'état hétérozygote a été découverte chez deux sœurs atteintes d'IOP présentant une aménorrhée primaire, le père était porteur hétérozygote et la mère était porteuse de l'allèle sauvage. La mutation de ce facteur à l'état homozygote a été étudiée chez des brebis et est responsable d'infertilité, par blocage de la maturation folliculaire. Au contraire, les brebis hétérozygotes superovulent avec une fréquence importante de grossesses multiples. On note une courte période de fertilité accrue conduisant à une probabilité augmentée de grossesses multiples et à un épuisement rapide de la réserve ovarienne. Récemment, plusieurs cas de variants de BMP15 ont été identifiés dans des cas d'aménorrhées secondaires. En outre, les suppressions et mutations dans la région codante de BMP15 ont été identifiées chez certaines mères de jumeaux dizygotés (7, 8).

#### - Causes génétiques liées aux chromosomes non sexuels

De nombreux gènes sont incriminés dans le développement et la fonction ovariens. Des perturbations mineures de nombreux gènes localisés sur les chromosomes 2, 3, 11 et autres pourraient

jouer un rôle cumulatif. Les mutations des gènes exerçant un effet hormonal connu (FSH, FSH-R, LH, LH-R, CYP17, CYP19, inhibine alpha) affectent la fonction folliculaire. Des gènes spécifiques des cellules germinales comme Gdf9, Bmp15, Rfp14 jouent également un rôle dans l'ovogenèse. D'autres gènes exprimés pendant l'ovogenèse tels que des protéines de liaison à l'ADN, des facteurs de transcription, des protéines de liaison à l'ARN peuvent aussi être impliqués dans les déficits de folliculogenèse (9). Cependant ces perturbations sont rares (1-2% des IOP).

**La galactosémie**, maladie autosomique récessive rare, est due à une déficience de l'enzyme galactose – 1 – phosphate uridyltransférase (GALT). Le gène de cette enzyme est situé sur le chromosome 9p13. L'accumulation intracellulaire du galactose et de ses métabolites est à l'origine d'une toxicité cellulaire pouvant atteindre les hépatocytes, les tubules rénaux et les follicules. Classiquement, les homozygotes présentent un retard mental, une défaillance hépatique, une insuffisance rénale et plus de 65% des femmes atteintes de cette maladie ont une aménorrhée avant l'âge de 30 ans. Les patientes hétérozygotes pour l'allèle Duarte, c'est-à-dire qui ont une mutation du gène GALT avec conservation de 50% de son activité, présentent une plus grande incidence d'infertilité et d'IOP que dans la population normale (1, 5, 10).

**Le blépharophimosis familial de type 1**, associe des anomalies oculaires et une insuffisance ovarienne prématurée et est transmis sur un mode autosomique dominant. Le gène incriminé, FLOXL2, est localisé sur le bras long du chromosome 3. FLOXL2 est exprimé au niveau des yeux et des cellules de la granulosa. Les cibles de transcription de FLOXL2 comprennent le récepteur de GnRH et les enzymes de la stéroïdogénèse. L'expression de l'IOP est variable, le plus souvent, il s'agit d'une aménorrhée secondaire, mais parfois la dysgénésie gonadique peut être complète menant à un tableau d'hypogonadisme hypergonadotrope c'est-à-dire impubérisme et aménorrhée primaire (10).

**GDF9** (Growth Differentiation Factor 9) est un facteur de transcription synthétisé par l'ovocyte. Il appartient à la super famille des TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor) tout comme BMP15. GDF9 est impliqué dans la régulation du fonctionnement des cellules de la granulosa, et en particulier la mitose, dans la croissance folliculaire et dans le développement de tous les stades de la folliculogenèse. Des mutations homozygotes de GDF9 chez la souris sont à l'origine d'infertilité suite à un blocage complet

de la folliculogénèse au stade primaire. Plusieurs cas de variants de GDF 9 ont été mis en évidence chez des femmes présentant des aménorrhées primaires ou secondaires. Actuellement, il n'est pas possible de dire si ces variants représentent des polymorphismes ou des mutations, car leur étude fonctionnelle est difficile à réaliser (10, 11).

L'ataxie télangiectasie : maladie autosomique récessive avec une dégénérescence cérébelleuse, une atteinte oculomotrice et une immunodéficience avec prédisposition aux cancers de même qu'une hypoplasie ovarienne avec IOP. Cette pathologie est causée par la déficience d'une protéine impliquée dans la réparation des cassures de l'ADN. Cette protéine est codée par le gène 11q 22-23.

Le syndrome de Bloom associe une forte instabilité génétique se caractérisant notamment par un taux élevé d'échanges entre chromatides sœurs et une prédisposition au développement de tous types de cancers. Les caractéristiques cliniques constantes du syndrome comprennent un retard staturo-pondéral équilibré et une prédisposition au cancer. Ce syndrome résulte de mutations dans les deux copies du gène BLM, qui code pour une 3'-5' ADN-hélicase de type RecQ. La fonction de la protéine BLM est encore mal connue, plusieurs études indiquent qu'elle joue un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité du génome et sont en faveur de son implication dans les processus de réplication, de recombinaison et de réparation de l'ADN.

L'ophtalmoplégie progressive externe fait partie des ophtalmoplégies chroniques, affections caractérisées par une faiblesse progressive des muscles moteurs des globes oculaires et du releveur de la paupière supérieure. L'atteinte oculaire peut être totalement isolée. Une proportion importante des ophtalmoplégies chroniques survient cependant en association avec d'autres symptômes qui signent le caractère multisystémique de la maladie sous-jacente. Les symptômes associés sont très divers et peuvent prendre la forme d'un hypogonadisme. Le plus grand nombre des atteintes est dû à une dysfonction mitochondriale.

### ***Les déficits de gènes autosomiques responsables d'une dysfonction folliculaire***

Les déficits du récepteur des gonadotrophines et les déficits des enzymes responsables de la stéroïdogénèse provoquent une altération de croissance folliculaire et/ou de stéroïdogénèse. Des mutations des gènes de synthèse des gona-

dotrophines sont rarement retrouvées, par contre des altérations génétiques de leurs récepteurs sont plus fréquentes et peuvent causer une perte de fonction.

Les mutations du gène du récepteur de la FSH modifient la séquence d'acides aminés du récepteur et ainsi, peuvent altérer sa fonction en empêchant soit la formation du ligand FSH-récepteur, soit la transcription du signal de la FSH. Ces mutations sont responsables d'une aménorrhée primaire ou secondaire, d'infertilité et d'IOP.

Les mutations de la sous-unité  $\beta$  de la FSH, portées par le chromosome 11, résultent en une aménorrhée primaire et sont associées à des taux élevés de LH, des taux bas de FSH et un taux d'œstradiol effondré. Les mutations des gonadotrophines sont considérées comme des insuffisances ovariennes secondaires et n'entrent donc pas dans les IOP. Ces insuffisances ovariennes ont comme caractéristique d'être réversibles sous l'action de FSH exogène (12).

Des mutations du récepteur à LH ont été identifiées dans des cohortes brésiliennes. Ces mutations sont associées à une aménorrhée primaire, des taux bas d'œstradiol, des taux élevés de LH et des ovaires kystiques. Les kystes ovariens résultent de la prolifération des cellules de la granulosa suite à la stimulation excessive par la FSH. Physiologiquement, les stéroïdes gonadiques exercent des effets de rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GnRH, de FSH et de LH, ici ce rétrocontrôle est défaillant.

La sous-unité  $\alpha$  de l'inhibine B, membre de la super famille du TGFB, semblerait impliquée dans les IOP. Des mutations au niveau de domaines hautement conservés du gène ont été observées. Les études suggèrent que des femmes plus âgées présentant des niveaux de follicules réduits ont une production de l'inhibine B diminuée conduisant à une augmentation de FSH. Cependant, aucune étude n'a examiné l'expression protéique (13).

Les déficits en protéines et en enzymes impliqués dans la stéroïdogénèse sont responsables d'une production oestrogénique déficiente malgré la stimulation de la granulosa par la FSH et la prolifération folliculaire. La protéine Star (Steroidogenic Acute Regulatory protein) est une protéine régulatrice du transport intramitochondrial du cholestérol. Sa mutation est responsable d'une hyperplasie surrénalienne congénitale et les mutations des enzymes telles que l'aromatase, le cholestérol desmolase, la  $17\alpha$  hydroxylase et  $17-20$  desmolase sont responsables d'IOP. Ces enzymes sont nécessaires

à la synthèse d'œstradiol. Leur déficit entraîne une aménorrhée ainsi qu'une absence du développement des caractères sexuels secondaires (4).

**II. CAUSES IATROGÈNES**

La chirurgie pelvienne, la chimiothérapie et la radiothérapie peuvent avoir un impact sur la fonction ovarienne, soit par détérioration immédiate, soit par effet toxique, qui entraîne une augmentation du processus d'apoptose. Le risque d'IOP chez une jeune survivante d'un cancer dépend de son âge, de la nature et de la localisation de la tumeur, du type de traitement, de sa durée et de la dose délivrée. L'association chimio-radiothérapie augmente le risque d'une IOP (14).

La chimiothérapie (tableau III), les répercussions ovariennes dépendent du type de chimiothérapie. Les agents alkylants tels que le cyclophosphamide, le chlorambucil, le busulfan, les moutardes azotées présentent un risque majeur. Le méthotrexate n'a montré aucun effet défavorable sur l'ovaire. L'effet toxique dépend également de la dose administrée et de l'âge de la patiente au moment du traitement. Plus l'âge augmente, plus l'apparition d'une IOP est rapide. Une aménorrhée temporaire suivra souvent le traitement, elle est due à la destruction des follicules matures. Cela crée également une déplétion des follicules primordiaux, ce qui, à long terme, causera une IOP. Les follicules en croissance sont plus sensibles à l'action des agents de chimiothérapie. En effet, les patientes pré-pubères sont ainsi plus résistantes aux chimiothérapies étant donné qu'elles possèdent plus de follicules primordiaux que de follicules en croissance. Dans la maladie de Hodgkin, par exemple, la chimiothérapie de type ABVD (Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Déticène®) préserve la fertilité des patientes ayant moins de 35 ans contrairement à la chimiothérapie de type MOPP (Méthylchloréthamine, Vincristine, Pro-

carbazine, Prednisone) où l'on observe une aménorrhée définitive dans plus de la moitié des cas après 30 ans et dans 10% avant 30 ans. Le choix des agents thérapeutiques paraît donc très important. Dans la prise en charge du cancer du sein, les patientes nécessitant un traitement adjuvant peuvent bénéficier de différentes combinaisons de chimiothérapie tel que CMF (cyclophosphamide, methotrexate et 5-fluorouracil), AC : (adriamycine et cyclophosphamide) ou le paclitaxel (Taxol) seul ou en association. Le pourcentage d'aménorrhée induit par ces différents protocoles est semblable, mais les patientes traitées par CMF sont moins susceptibles de reprendre leurs menstruations. Une grossesse est déconseillée si un SERM (modulateur sélectif du récepteur des oestrogènes) est utilisé comme traitement adjuvant en raison de la tératogénicité de ce produit. La préservation de la fertilité est possible chez les jeunes femmes subissant un traitement pour le cancer du sein. La stimulation ovarienne débute après chirurgie et avant chimiothérapie. Les options de préservation de la fertilité sont discutées avant d'initier un traitement systémique, et les patientes sont référées en procréation médicalement assistée.

La radiothérapie, les conséquences de la radiothérapie sur la fonction ovarienne dépendent du site d'irradiation (irradiation pelvienne, abdominale ou du corps entier), de la dose totale délivrée, du nombre d'expositions et de l'âge de la patiente. Les follicules primordiaux sont les plus sensibles. Lors d'une irradiation des aires ganglionnaires iliaques, une ovariopexie hors du champ d'irradiation peut être envisagée. Cette action permet de protéger le capital folliculaire existant. Une irradiation corporelle entière induit une castration. Les doses fractionnées sont moins toxiques. Pour l'ovaire, la dose fractionnée critique est de 15 Gy. Au-delà de 10 Gy délivrés en dose unique, l'aménorrhée est systématique chez l'adulte. La radiothérapie peut aussi altérer la fonction utérine et, ainsi, favoriser des troubles implantatoires ou obstétricaux.

La chirurgie ovarienne provoque une réduction de tissu ovarien sain, de l'inflammation locale post chirurgicale et/ou des lésions vasculaires secondaires à l'électrocoagulation et peut ainsi altérer la fertilité. Une légère déficience de la réserve ovarienne peut être banale alors qu'un dommage plus grave peut compromettre la folliculogénèse.

**LES TOXIQUES EXTÉRIEURS**

Le tabac induit une avancée de l'âge de la ménopause de deux à trois ans. La cigarette donne

TABLEAU III. DEGRÉ D'ATTEINTE GONADIQUE ASSOCIÉ AUX AGENTS CHIMIOTHÉRAPEUTIQUES

Haut risque	Risque intermédiaire	Faible/absence de risque
Cyclophosphamide	Cisplatine	Méthotrexate
Busulfan	Vinblastine	5-Fluorouracil
Moutarde azotée	Doxorubicine	Vincristine
Procarbazine	Carmustine	6-Mercaptopurine
Chlorambucil	Lomustine	Bléomycine
Melphalan	VP-16	
	Adriamycine	

lieu à des déséquilibres hormonaux par destruction ovocytaire. Le *diméthylbenzanthracène* est un des hydrocarbures aromatiques polycycliques contenu dans la cigarette. Celui-ci se lie à son récepteur appelé Ahr, situé au niveau de la granulosa des ovocytes. Ce récepteur appartient à la famille des facteurs de transcription et il active le gène Bax, gène pro-apoptotique. Certains composants de la fumée de cigarette, comme la cotinine, le cadmium, le peroxyde d'hydrogène, l'anabasine sont retrouvés au niveau du liquide folliculaire des fumeuses et altèrent la qualité ovocytaire, notamment lors de la reprise préovulatoire de la maturation méiotique. Il existe une relation négative entre le tabagisme et la fertilité spontanée avec un allongement du temps de conception de six mois à un an. Cette baisse de la fécondabilité est proportionnelle à la quantité de cigarettes consommées par jour et semble irréversible à l'arrêt de l'intoxication (15, 16).

Les perturbateurs endocriniens : certains agents seraient susceptibles de nuire à la reproduction tels que les dioxines, les polychlorobiphényles, les phyto-oestrogènes (isoflavones), les métaux lourds, les phtalates, les solvants organiques, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, etc. Les études actuelles restent incertaines et controversées quant aux conséquences nocives pour la santé de l'exposition à ces contaminants. Les contaminants environnementaux ont la faculté de se lier aux récepteurs stéroïdiens gonadiques, d'imiter l'activité hormonale stéroïdienne, d'altérer la production d'hormones stéroïdiennes et leur turnover. Les résultats obtenus lors des études sur animaux suggèrent que l'exposition aux contaminants environnementaux pourrait augmenter le risque d'infertilité.

## CAUSES INFLAMMATOIRES

Les infections virales (oreillons, varicelle, rubéole, HIV) peuvent induire une IOP. Ces causes sont assez rares et il est difficile de les prouver.

Les maladies auto-immunes présentent une relation étroite avec l'IOP. Il n'est pas rare de retrouver une défaillance ovarienne chez des patientes atteintes de maladies auto-immunes dont les plus fréquentes sont les maladies thyroïdiennes, le diabète de type I et l'insuffisance surrénalienne auto-immune (maladie d'Addison). On peut également retrouver une association avec la myasthénie grave, le vitiligo, les polyendocrinopathies de type I et II, le lupus érythémateux, l'arthrite rhumatoïde, l'hypoparathyroïdie, l'anémie pernicieuse, le syndrome de Sjörgen, la maladie de Crohn. Les polyendocrinopathies

autoimmunes sont définies par la présence d'au moins deux affections endocriniennes chez un même individu. La polyendocrinopathie de type I, également nommée APECED (Autoimmune Polyendocrine Candidiasis Ectodermal Dystrophy) est une maladie autosomique récessive rare. Le syndrome d'APECED s'accompagne d'IOP dans 60% des cas. Ce syndrome est lié à une mutation du gène AIRE codant pour un facteur de régulation de la transcription. Ce gène est situé en 21q22.3 (10). La polyendocrinopathie de type II est plus fréquente que celle de type I. La transmission est autosomique récessive à pénétrance variable. Le taux d'IOP qui accompagne ce syndrome est de l'ordre de 10%. L'atteinte ovarienne auto-immune est induite par une altération des lymphocytes T, une augmentation des auto-anticorps produits par les lymphocytes B, une diminution du nombre et de l'activité des lymphocytes natural killer.

## CONCLUSION

L'IOP a un impact significatif sur la santé de la femme tant sur le psychique que sur le physique. Un diagnostic précoce est recommandé. Pour la plus grande majorité des cas, la cause est inconnue. Parmi les étiologies connues, les plus fréquentes sont comportementales et iatrogènes, la prévention est capitale. Les variants génétiques peuvent interagir avec des variants environnementaux tels que l'alimentation, le tabac, l'exposition à des toxines et autres habitudes de vie. De nombreuses causes génétiques sont responsables de rares cas d'IOP. Certaines sont bien documentées telles que les prémutations du X fragile, le syndrome de Turner. D'autres relèvent encore du déficit de la recherche en ouvrant de nombreuses pistes pour la prise en charge future (BMP15...)

## BIBLIOGRAPHIE

1. Welt, CK.— Autoimmune oophoritis in the adolescent. *Ann NY Acad Sci*, 2008, **1135**, 118-122.
2. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW.— An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril*, 2005, **83**, 1327-1332.
3. Vujovic S.— Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int*, 2009, **15**, 72-75.
4. Christin-Maitre S, Braham, R.— [General mechanisms of premature ovarian failure and clinical check-up]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2008, **36**, 857-861.
5. Shelling AN.— Premature ovarian failure. *Reproduction*, 2010, **140**, 633-641.
6. Persani L, Rossetti R, Cacciatore C.— Genes involved in human premature ovarian failure. *J Mol Endocrinol*, 2010, **45**, 257- 279.

7. Di Pasquale E, Rossetti R, Marozzi A, et al.— Identification of new variants of human BMP15 gene in a large cohort of women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, **91**, 1976-1979.
8. Otsuka F, McTavish KJ, Shimasaki S.— Integral role of GDF-9 and BMP-15 in ovarian function. *Mol Reprod Dev*, 2011, **78**, 9-21.
9. Hasegawa A, Kumamoto K, Mochida N, et al.— Gene expression profile during ovarian folliculogenesis. *J Reprod Immunol*, 2009, **83**, 40-44.
10. Christin-Maitre S, Pasquier M, Donadille B, Bouchard P.— Premature ovarian failure. *Ann Endocrinol*, (Paris), 2006, **67**, 557-566.
11. Lakhal B, Laissue P, Elghezal H, Fellous M.— [Genetic analysis of premature ovarian failure : role of forkhead and TGF-beta genes]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2008, **36**, 862-871.
12. Meduri G, Bachelot A, Cocca MP, et al.— Molecular pathology of the FSH receptor : new insights into FSH physiology. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, **282**, 130-142.
13. Woad KJ, Pearson SM, Harris SE, et al.— Investigating the association between inhibin alpha gene promoter polymorphisms and premature ovarian failure. *Fertil Steril*, 2009, **91**, 62-66.
14. Jensen JR, Morbeck DE, Coddington CC.— Fertility preservation. *Mayo Clin Proc*, 2011, **86**, 45-49.
15. Chang SH, Kim CS, Lee KS, et al.— Premenopausal factors influencing premature ovarian failure and early menopause. *Maturitas*, 2007, **58**, 19-30.
16. Sepaniak, S, Forges T, Monnier-Barbarino, P.— [Cigarette smoking and fertility in women and men]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2006, **34**, 945-949.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. A. Béliard, Département de Gynécologie Obstétrique, CHR La Citadelle, Boulevard du XXII<sup>ème</sup> de Ligne, 4000 Liège, Belgique.  
Email : abeliard@chu.ulg.ac.be