

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—
**TOME XXVI
publié le 28.11.2002**



*VINGT-SIXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2002*

Ménopause précoce ou dysfonction ovarienne prématurée ?

P. MONNIER-BARBARINO*
(Nancy)

INTRODUCTION

La ménopause précoce se traduit par un hypogonadisme hypergonadotrope survenant chez une femme avant l'âge de 40 ans. Cependant, à la différence de la ménopause physiologique, selon le mécanisme physiopathologique sous-jacent, l'arrêt du fonctionnement ovarien n'est pas toujours définitif. C'est pourquoi, le terme de dysfonction ovarienne prématurée (DOP) serait plus adapté (8). Il permet d'éviter la notion de « ménopause » à connotation péjorative pour ces patientes jeunes et d'irréversibilité pour de nombreux praticiens.

La DOP est loin d'être rare, affectant entre 1 et 3 % des femmes avant 40 ans et 0,1 % des femmes avant 30 ans dans la population générale (32). Selon le tableau clinique, la prévalence de l'affection est plus fréquente encore, comme nous le verrons lors de la présentation clinique. Cependant, une enquête récente sur une cinquantaine de patientes jeunes souffrant d'aménorrhée secondaire a montré que plus de la moitié d'entre elles a consulté 3 médecins ou plus avant que le diagnostic ne soit établi. De plus, alors que 84 % des femmes ont consulté dans l'année qui a suivi l'apparition des troubles des règles,

* UF d'AMP – Maternité Régionale Universitaire
10, rue du Docteur Heydenreich – BP 4213 – 54042 NANCY CEDEX

25 % des patientes ont attendu plus de 5 ans pour que le diagnostic soit posé (5). Or en dehors de la problématique d'une grossesse, une DOP non substituée expose à une majoration du risque d'ostéoporose (10) et de maladie cardio-vasculaire (117) et finalement à une surmortalité (OR à 2,14 ; IC 95 % [1,15-3,99]) (104). Ces éléments illustrent l'intérêt d'un diagnostic précis pour une information adaptée des patientes, afin d'obtenir une bonne compliance au traitement, qui devra être inévitablement prolongé.

COMMENT EFFECTUER LE DIAGNOSTIC POSITIF D'UNE DOP ?

A. Les tableaux cliniques

Les patientes sont amenées à consulter dans deux situations différentes :

1. Consultation pour des troubles du cycle menstruel

Un tableau d'aménorrhée secondaire conduit au diagnostic de DOP dans 4 à 18 % des cas (2). Parfois l'aménorrhée est brutale mais, le plus souvent, l'anamnèse permet d'objectiver une période variable pendant laquelle les cycles se sont allongés jusqu'à des phases d'aménorrhée, puis une reprise spontanée des cycles menstruels a expliqué l'absence de consultation plus précoce. Dans d'autres circonstances, il s'agit d'une aménorrhée survenant à l'arrêt de la contraception orale. Ici encore l'anamnèse retrouve volontiers la notion de cycles irréguliers et plutôt longs avant la prise de pilule. Les signes de carence œstrogénique sont variables. Ils sont dominés par les bouffées de chaleur (87). Les autres signes (sécheresse de la peau et des muqueuses, vaginites, dyspareunie, dysuries et cystalgies) sont plus rares.

Lorsque l'aménorrhée est primaire, le diagnostic de DOP est porté dans 10 à 28 % des cas (2). L'anamnèse doit être précise car, de manière non exceptionnelle, un traitement hormonal a été instauré sans bilan complémentaire, modifiant le tableau clinique (développement des caractères sexuels secondaires) et faisant alors oublier le caractère primaire de l'aménorrhée.

2. Consultation pour stérilité alors que les cycles menstruels sont (sub)normaux

Une mauvaise réponse ovarienne à la stimulation, un bilan qui conclut à une stérilité idiopathique ou un bilan de maladie abortive peuvent révéler une DOP, appelée « occulte » par certains (24). À cette étape, les marqueurs cliniques sont quasi inexistantes. Parfois les cycles se sont un peu raccourcis mais n'ont pas amené la patiente à consulter et le diagnostic passe par une évaluation écho-biologique de la réserve ovarienne.

B. Les arguments paracliniques

1. Dans la DOP d'expression clinique

Chez la patiente en aménorrhée secondaire, le premier réflexe est d'éliminer une grossesse par un β hCG test plasmatique. Devant une aménorrhée primaire, le test est moins systématique, demandé selon l'anamnèse et les constats de l'examen clinique.

Classiquement le diagnostic est basé sur le constat de 2 taux de FSH plasmatiques > 40 UI/l à un mois d'intervalle. Chez ces patientes jeunes, la question est souvent de déterminer quel est le pronostic de la DOP et donc quelles sont les chances de réapparition d'un fonctionnement ovarien. C'est pourquoi certains auteurs, pour dépister une activité ovarienne résiduelle, proposent quatre dosages (FSH, LH, œstradiol) à 8 jours d'intervalle (87) : si au moins 1 des 4 dosages d'œstradiol est à un taux supérieur à la post-ménopause ou si le taux de LH devient supérieur à celui de la FSH, une activité ovarienne résiduelle est probable. Ce test reste à valider. Par contre, le test de van Campenhout (116) visant à dépister les patientes avec une activité ovarienne résiduelle par stimulation à doses progressives d'hMG est non seulement coûteux mais aussi peu performant, plusieurs publications ayant fait état d'une reprise de l'activité ovarienne alors que le test s'était avéré négatif.

L'échographie ovarienne, examen non invasif, permet d'évaluer le volume ovarien, le nombre de petits follicules. Différents travaux (27, 106) ont montré une certaine relation entre ces paramètres et la qualité de la réponse à une stimulation ovarienne mais aucun ne constitue un bon marqueur des chances de grossesse.

2. Dans la DOP « occulte »

Les explorations biologiques sont centrées sur les dosages plasmatiques à J3 de la FSH et du 17β -œstradiol. Pour le dosage de la FSH, les difficultés résident dans la définition du seuil, en raison d'une

part des variations intercycliques et d'autre part des différences quant aux trouses de dosage utilisées. On considère comme pathologiques des taux supérieurs à la moyenne du laboratoire concerné majorée de 2 déviations standards. Ainsi, le plus souvent, des taux supérieurs à 10 UI/l correspondent à une DOP « *a minima* ». Quant à l'œstradiolémie, il s'agit d'un dosage difficile à standardiser. Si le taux de FSH est relativement stable dans les premiers jours du cycle, il n'en n'est pas de même pour l'œstradiolémie. Par ailleurs, il faut interpréter prudemment les résultats en fonction des normes du laboratoire. Des valeurs d'œstradiolémie supérieures à 75 ou 80 pg/ml à J3 traduisent une folliculogenèse accélérée, de même que le constat à l'échographie d'un follicule supérieur à 10 mm à J6.

La place de la biopsie ovarienne reste controversée dans le diagnostic positif de l'affection. En effet son but est d'apprécier la réserve folliculaire pour tenter d'évaluer le pronostic fonctionnel résiduel ovarien. Mais l'absence de follicules sur le petit fragment analysé n'est pas synonyme d'une absence complète de follicules primordiaux dans l'ovaire entier, comme l'atteste la survenue de grossesses après de tels constats histologiques (2, 80). Aussi les risques iatrogènes liés au geste (53, 39) font-ils que sa pratique systématique n'est pas justifiée, mais certains auteurs la préconisent lorsqu'une pathologie auto-immune est suspectée, afin de sélectionner les patientes qui pourraient réellement bénéficier d'un traitement immunosuppresseur (14).

QUELLES SONT, À CE JOUR, LES CAUSES CONNUES DE DOP ?

Vers 4 mois de vie *in utero* le nombre de cellules germinales est à son maximum, soit 7 millions. Une perte importante du stock de ces cellules survient durant la deuxième moitié de la gestation puisqu'à la naissance les follicules primordiaux sont évalués entre 1 et 2 millions. Ce phénomène d'atrésie se poursuit tout au long de la vie et lors de la puberté persistent environ 400 000 follicules. Quatre cents follicules évolueront vers une ovulation et, à la ménopause, le stock de follicules est de l'ordre de 1500. Les gamètes féminins ont donc la particularité de constituer un pool défini dès le début de la vie, qui ne peut se renouveler, à la différence des gamètes mâles. Toute agression, quel que soit son mécanisme, destruction folliculaire accélérée ou dysfonctionnement, peut aboutir à un tableau de DOP. En fait, certains cadres

étiologiques font appel à des mécanismes mixtes. Trop souvent encore la DOP reste « idiopathique ». Cependant, depuis une dizaine d'années, ce groupe tend à diminuer en raison des progrès de la génétique et de l'immunologie.

A. Les causes génétiques

1. Anomalies du chromosome X

a. Anomalies de nombre

L'anomalie de nombre la plus classique est représentée par le syndrome de Turner, caractérisé par une atrésie folliculaire très précoce, *in utero*, dès 17 semaines d'aménorrhée. Dans 55 % des cas le syndrome est homogène 45,X (79). D'autres fois, un mosaïcisme est constaté (45,X/46,XX, 45,X/47,XXX, ou encore 45,X/46,XX/47,XXX). On peut également mettre en évidence un isochromosome pour le bras long ou le bras court, (46,X,i(Xq), 46,X,i(Xp)), homogène ou en mosaïque, voire, plus rarement, une délétion partielle (46,X,del(Xq), 46,X,del(Xp)) ou encore un X en anneau (46,X,r(X)). Cette grande hétérogénéité génotypique du syndrome de Turner explique en partie la variabilité des phénotypes dans cette maladie. Une puberté spontanée est possible dans 10 à 25 % des séries publiées. Cependant, des irrégularités menstruelles et des périodes d'aménorrhée sont souvent retrouvées. Quelques grossesses ont même été décrites chez des femmes turnériennes alors que le déficit génétique était homogène. Une explication avancée est une mosaïque 46,XX/45,X à très faible taux et non objectivée par un caryotype standard sur sang périphérique (79). L'autre mécanisme prend en compte la discordance possible au plan génétique entre les différents tissus, notamment au niveau des gonades (notion de mosaïque germinale).

b. Anomalies de structure

Des anomalies de structure du chromosome X (délétions, inversions, translocations) sont parfois en cause. Deux « régions critiques » ont été mises en évidence : l'une sur le bras long en Xq13-Xq26 (66) et l'autre sur le bras court en Xp11.2-Xp22.1 (123). La sévérité de la dysgénésie gonadique associée est variable selon le remaniement génétique constaté. Cependant, d'autres régions du chromosome X, situées en dehors de ces régions critiques, peuvent faire l'objet d'un remaniement qui va retentir sur le fonctionnement ovarien. Et inversement, tous les remaniements qui interviennent dans la région critique ne sont pas synonymes de dysfonctionnement ovarien (1).

Des translocations entre le chromosome X et un autosome ont aussi été rapportées en association avec une défaillance ovarienne. Ces translocations concernent les autosomes 1, 2, 9, 12, 19 (92), mais aussi les autosomes 6 (26) et 22 (13).

c. Anomalies géniques

Au plan moléculaire, l'étude des points de cassure des translocations impliquant le chromosome X a permis d'identifier certains gènes candidats, tant sur le bras long que sur le bras court, dont l'inactivation conduirait à des tableaux cliniques de DOP. Pour une analyse plus exhaustive, une revue de la littérature a été récemment publiée (71).

En ce qui concerne le bras long du chromosome X, deux sites sont potentiellement impliqués dans la DOP : le locus POF-1, situé à l'extrémité distale (Xq26-Xq28) et le locus POF-2, plus proximal (Xq13.3-Xq21.1).

Parmi les différents gènes candidats de ces deux sites, le gène FMR1 situé en Xq27.3 sur le locus POF-1 retiendra seul notre attention en raison des conséquences pratiques qui peuvent découler de son altération. Chez le sujet sain, il existe dans l'exon 1 de ce gène, une séquence répétitive de triplets CGG qui varie entre 6 et 50 copies. Lorsque l'expansion des triplets est supérieure à 200 copies, le patient est porteur de la mutation complète qui se traduit cliniquement par le syndrome de l'X fragile (FRAXA syndrome). Quand la séquence de triplets CGG est de longueur intermédiaire, comprenant entre 50 et 200 copies, on parle d'une prémutation du gène FMR1. Les sujets prémutés n'expriment classiquement pas de symptômes particuliers, mais ont un risque accru de mutation complète dans leur descendance (52). En 1991, l'équipe de Cronister (33) a été la première à décrire la relation entre DOP et FRAXA. En 1999, une étude multicentrique sur 9 centres et 760 patientes issues de familles FRAXA a recensé parmi les patientes prémutées 16 % de DOP contre 0,4 % chez les témoins normaux et 0 % chez les patientes porteuses de la mutation complète (4). Cependant, la relation prémutation-DOP n'étant pas obligatoire, différentes pistes de travail ont été avancées pour expliquer ces variations. Aucune relation n'a pu être mise en évidence entre la taille de la séquence de triplets et l'âge de la ménopause (74). D'autres auteurs ont évoqué un effet d'empreinte génomique (47), seules les prémutations d'origine paternelle seraient associées à une DOP alors que celles d'origine maternelle ne le seraient pas. Mais ces résultats ne font pas l'unanimité (75). Des mutations sur des gènes adjacents ou des anomalies de structure de la séquence de triplets pourraient également intervenir. Enfin, pour expliquer que seules les

patientes prémutées présentent un risque de DOP et non les patientes porteuses de la mutation complète, une hypothèse intéressante concerne la transcription d'ARNm à partir du gène prémuté dont les taux sont corrélés avec la taille de la prémutation (108). Cette transcription anormale perturberait les synthèses protéiques par ses répercussions sur l'épissage ou la traduction de l'ARNm concerné, voire de l'ARNm d'autres gènes. Chez les patientes mutées, au contraire, il n'y a pas de production de cet ARNm.

En pratique, la fréquence de cette prémutation est loin d'être exceptionnelle dans la population générale, évaluée à 0,4 % (90). La prévalence de la prémutation parmi les patientes atteintes d'une DOP varie selon le contexte clinique : de 3 % dans les cas sporadiques, elle serait de 12 % s'il y a au moins deux cas dans la famille (68). La mise en évidence d'une telle prémutation, outre le fait d'expliquer le tableau clinique présenté par la patiente, a des répercussions familiales. Une enquête génétique peut être proposée aux filles de la famille avec, en cas de découverte fortuite d'une prémutation, deux types d'informations. La première concerne le risque plus élevé de DOP et la patiente ainsi « dépistée » doit intégrer ce paramètre dans son projet personnel. Le développement des techniques de cyopréservation de tissu ovarien n'est pas sans poser de nombreux problèmes et sera évoqué dans le chapitre thérapeutique. Mais, dans l'immédiat, une deuxième information doit être délivrée sur les risques de mutation complète dans la descendance (syndrome de l'X fragile, avec risque de retard mental sévère) et la possibilité d'un diagnostic anténatal voire d'un diagnostic pré-implantatoire.

2. Anomalies des autosomes

a. DOP et chromosome 11

Le gène *atm* dont les mutations sont responsables de l'ataxie-télangiectasie est localisé en 11q22-23. Cette maladie récessive d'expression multisystémique associe des désordres neurologiques et immunologiques à des télangiectasies oculaires et faciales. Le tableau de DOP est en relation avec la présence d'ovaires hypoplasiques, dépourvus de follicules. Ce syndrome doit être distingué d'autres situations cliniques plus polymorphes qui associent une ataxie, une DOP et de façon variable divers signes de la sphère neurologique : nystagmus, dysarthrie, dysmétrie, surdité de perception, troubles oculaires, retard mental souvent regroupés sous le terme de syndrome de Perrault. À ce jour, ni le mode de transmission, ni les mécanismes géniques ne sont identifiés formellement (7).

Ce chromosome porte également le gène qui code pour la sous-unité β de la FSH, composé de 3 exons. Toutes les mutations connues à ce jour sont localisées sur l'exon 3. Cliniquement, les patientes présentent une aménorrhée primaire avec absence de développement mammaire. Biologiquement, les taux de FSH sont indétectables alors que les taux de LH sont élevés. Les mutations de ce gène ont pour caractéristique d'aboutir à la synthèse d'une hormone biologiquement inactive mais le déficit est corrigé par l'apport exogène de FSH permettant l'obtention de grossesses (70).

b. DOP et chromosome 2

Sur le bras court de ce chromosome sont situés les gènes qui codent pour les récepteurs des gonadotrophines. Les mutations de ces gènes peuvent générer une forme active ou inactive de récepteur.

Concernant le gène codant pour le récepteur de la FSH, chez la femme, plusieurs mutations inactivatrices ont été décrites. Leur expression clinique est liée à un état homozygote ou hétérozygote composite. Une première mutation ponctuelle a été décrite par Aittomaki et al. (3) en 1995 en Finlande. Cliniquement, les patientes se présentaient toutes avec une aménorrhée primaire ou secondaire très précoce, associée à une élévation des gonadotrophines sériques et, sur le plan histologique, à un blocage de la folliculogenèse au stade de follicule secondaire ou parfois préantral. Dans ces cas, la croissance folliculaire n'est pas sensible à l'apport de FSH exogène. Plus récemment, une équipe française a identifié deux autres cas de DOP associée à un récepteur muté de la FSH, à l'état hétérozygote composite (16, 113). Le phénotype de ces deux patientes était un peu moins sévère avec, au moins pour l'une d'entre elles, une aménorrhée secondaire et la présence de follicules jusqu'au stade antral. De plus il persistait une faible activité du récepteur *in vitro*, alors que celle-ci est complètement supprimée par la mutation finlandaise.

Les mutations activatrices du gène codant pour le récepteur de la LH n'affectent pas la fonction ovarienne (59). Par contre, les mutations inactivatrices, à l'état homozygote, génèrent une stérilité, tant chez l'homme (tableau de pseudohermaphrodisme) que chez la femme, d'où l'intérêt d'une enquête familiale. Pour les quatre cas décrits à ce jour, le tableau est relativement homogène sur le plan phénotypique, associant une puberté normale, une infertilité et des troubles menstruels représentés par une spanioménorrhée ou une aménorrhée primaire ou secondaire avec une hémorragie de privation après administration de progestérone. Les taux circulants de LH sont très élevés tandis que l'œstradiolémie est normale en phase folliculaire,

permettant le développement des caractères sexuels secondaires et la prolifération endométriale, mais diminuée en phase lutéale par absence de corps jaune. Les follicules se développent jusqu'au stade antral, puis subissent une dégénérescence kystique du fait de l'absence d'ovulation. Sur le plan génotypique, il s'agit de quatre mutations différentes (60, 112, 105, 61).

Sur le chromosome 2 se trouvent aussi deux des gènes qui codent pour l'inhibine (INH α et INH β_A). Certains ont rapporté un défaut de sécrétion de l'inhibine en cas de DOP. Un des gènes qui codent pour l'inhibine, INH α , pourrait être un bon candidat pour une DOP (97).

c. DOP et chromosome 3

Le BPES syndrome est constitué par l'association d'un blépharophimosis, d'un ptosis et d'un épicanthus inverse. Deux variétés sont classiquement distinguées. Le type I, associé à un risque de DOP, dans lequel les femmes sont stériles et la maladie se transmet uniquement par les hommes qui, eux, sont fertiles. Les patientes présentent une aménorrhée primaire ou secondaire. La forme de type II ne donne que des anomalies oculaires. Les deux types de BPES syndrome sont liés au bras long du chromosome 3 (3q23). Une haploinsuffisance du gène FOXL2, qui génère un facteur de transcription, pourrait expliquer certains BPES syndromes (84). Diverses mutations ont été mises en évidence et une association phénotype-génotype a été proposée par De Baere et al. (35). Cependant, la distinction entre les deux types de BPES n'est peut être pas aussi nette si l'on en croit l'observation récente de Bell et al. (17), selon laquelle 3 jeunes filles d'une famille génotypiquement de type I ne présentent aucun stigmate d'une DOP.

d. DOP et chromosome 21

Certaines DOP auto-immunes s'inscrivent dans le cadre d'une polyendocrinopathie familiale dont il existe plusieurs types. Le type I, ou syndrome APECED (*Autoimmune Polyendocrinopathy - Candidiasis - Ectodermal Dystrophy*) touche des sujets jeunes et associe une atteinte ectodermique (vitiligo, alopecie, pathologie de l'émail dentaire et dystrophie unguéale), une candidose cutanéomuqueuse chronique et une destruction auto-immune des glandes endocrines dont une DOP dans 60 % des cas. Ont été identifiées différentes mutations du gène AIRE (*AutoImmune Regulator*), localisé en 21q22.3 et qui code pour une protéine présentant des sites de liaison à l'ADN et jouant probablement un rôle comme facteur de transcription (58).

e. DOP et chromosome 9

La galactosémie, maladie rare autosomique récessive, liée à un déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransférase (GALT) est associée à une DOP dans 70 à 80 % des cas (121). Cependant, la fonction ovarienne ne semble pas atteinte lorsque la patiente est hétérozygote (44). Le tableau est celui d'une aménorrhée primaire ou secondaire rapide après la puberté. Un syndrome des ovaires résistants a également été décrit (114).

Le clonage et le séquençage du gène GALT, localisé en 9p13, ont permis de mettre en évidence plus de 150 mutations. Le risque de DOP est plus important en cas de génotype homozygote Q188R/Q188R, de mauvaise compliance diététique et d'activité enzymatique faible (43).

Le mécanisme de la défaillance ovarienne n'est pas encore parfaitement élucidé : diminution du capital ovocytaire dès la naissance par action *in utero* du galactose-1-phosphate et du galactitol comme l'attestent des études chez l'animal (28), synthèse de FSH biologiquement inactive par altération de la partie glycosylée de sa sous-unité β (83). Le galactose jouerait également un rôle d'accélération de l'apoptose folliculaire par ralentissement du cycle d'oxydo-réduction du glutathion. Des anomalies du système immunitaire sont également évoquées.

B. Les causes auto-immunes

Dès 1933, des études morphologiques ont montré qu'il existait une association entre insuffisance surrénalienne et atrophie ovarienne (37). En 1966, un stigmate biologique a été identifié grâce aux travaux de Vallotton et Forbes (115) qui, à partir de cytoplasme d'un œuf de lapin comme antigène et d'une technique d'immunofluorescence indirecte ont objectivé des anticorps anti-ovaires chez des patientes avec DOP.

Différents arguments sont en faveur d'un rôle du système immunitaire dans le tableau de DOP.

Au plan clinique, depuis la description historique de l'association entre défaillance surrénalienne et ovarienne, la DOP peut également être intégrée dans un syndrome de défaillance polyglandulaire auto-immune dont on distingue 2 grands types. Le syndrome de type I en rapport avec des mutations du gène AIRE a été évoqué dans les causes génétiques. Dans le syndrome de type II survenant chez des sujets en moyenne plus âgés (30 à 40 ans), l'incidence de la DOP est beaucoup plus variable, estimée aux environs de 10 %. Dans ce cas

sont décrites plusieurs endocrinopathies : maladie d'Addison, diabète de type I, hypothyroïdie, défaillance ovarienne prématurée et d'autres maladies auto-immunes non endocriniennes : maladie de Biermer, vitiligo... (19). En dehors de ce contexte syndromique, la DOP a été décrite associée à une autre maladie auto-immune. La plus fréquente est l'hypothyroïdie. Mais il peut s'agir également d'autres maladies auto-immunes non endocriniennes spécifiques d'organes (myasthénie, vitiligo, anémie pernicieuse, maladie de Crohn...) ou non spécifiques d'organes (lupus érythémateux disséminé).

Au plan biologique, la présence des anticorps anti-ovariens est très variable d'une étude à l'autre (10 à 69 %). Différents facteurs peuvent expliquer cette variabilité : la diversité des techniques biologiques utilisées, la multiplicité des structures potentiellement antigéniques au niveau de l'ovaire. Irvine et al. en 1968 (48) notaient déjà une variabilité de l'antigénicité des composants ovariens, la paroi des follicules matures étant plus antigénique que celle des follicules primordiaux, notion confirmée par des études histologiques plus récentes (94). Il convient également de prendre en compte la chronologie clinique, les stigmates d'une auto-immunité ayant plus de chance d'être objectivés à la phase initiale de la maladie, lorsque la destruction folliculaire est active (40). Afin de préciser les hypothèses physiopathologiques, des anticorps plus spécifiques ont été recherchés. Des anticorps contre les récepteurs des gonadotrophines ont été mis en évidence par certaines équipes (29, 120, 89), mais non retrouvés par d'autres (9). Des anticorps anti-cellules stéroïdiennes, d'isotype G, marquent l'ovaire à différents niveaux : cellules de la granulosa, cellules thécales et corps jaune. Dans le contexte du lupus érythémateux disséminé, des anticorps anti-corps jaune ont été mis en évidence alors que les patientes présentaient les premiers signes d'une défaillance ovarienne (81). Au niveau moléculaire, deux cibles enzymatiques stéroïdiennes étaient des candidats antigéniques potentiels : la 21-hydroxylase, bien que la présence de cette activité enzymatique dans l'ovaire soit hypothétique, et la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase. Cependant, les anticorps sériques anti-21hydroxylase n'ont pas été objectivés chez 17 patientes avec DOP (107) et les anticorps sériques anti-3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase sont rarement retrouvés en cas de DOP isolée (88). Il semblerait que cette auto-immunisation anti 3 β -hydrostéroïde désydrogénase soit associée avec un typage HLA particulier (11). Dernière cible antigénique : la zone pellucide. De tels anticorps ont été décrits à plusieurs reprises en association avec des tableaux de DOP (98, 102) mais également chez des sujets fertiles. Le recours aux protéines humaines recombinantes devrait permettre d'obtenir des dosages plus spécifiques.

Au plan histologique, des signes d'oophorite auto-immune peuvent être retrouvés. Le facteur temps est à nouveau important à prendre en compte. Initialement, ces oophorites sont caractérisées par une infiltration lympho-plasmocytaire de la thèque interne des follicules en croissance. Dans les lésions plus avancées la granulosa est également infiltrée. L'infiltrat inflammatoire n'atteint pas le stroma ni l'espace périfolliculaire alors que le hile peut être infiltré. L'étude immunocytochimique a montré que des lymphocytes B, T, des macrophages et parfois des cellules NK sont présents. Différentes équipes ont montré une majoration de l'expression des molécules HLA de classe II au niveau des cellules de la granulosa.

Dans certains cas, ces oophorites sont associées à des ovaires macro-polykystiques (65). L'intérêt d'une identification du mécanisme dysimmunitaire est de limiter au maximum les gestes invasifs (ponctions, kystectomies) pour éviter la libération de matériel antigénique qui viendrait alimenter la réaction auto-immune.

C. Les causes toxiques

1. Chimiothérapie – Radiothérapie

Les agents alkylants s'avèrent les plus toxiques pour le tissu ovarien et la sensibilité ovarienne augmente avec l'âge. Si l'aménorrhée n'est pas constatée pendant le traitement voire même si les cycles réapparaissent à l'issue de celui-ci, ces patientes ont cependant un risque accru de troubles du cycle et de défaillance ovarienne dans les années qui suivent. C'est pourquoi, en fonction du pronostic de la maladie traitée, il faut conseiller de ne pas trop différer un projet de grossesse.

L'impact de la radiothérapie sur le fonctionnement ovarien est également âge-dépendant, mais interviennent aussi la dose et les champs d'irradiation. Le fractionnement limite l'effet délétère. Par contre, il existe un effet synergique de l'association radio-chimiothérapie. Ainsi, le risque de voir apparaître une DOP entre 21 et 25 ans est 27 fois plus élevé que pour un groupe témoin, si la patiente a reçu avant l'âge de 20 ans une irradiation et une chimiothérapie avec alkylant alors qu'elle est encore réglée à 21 ans (23).

2. Causes environnementales

La première drogue à évoquer est le tabac. La notion d'une ménopause plus précoce chez les patientes qui fument est connue depuis plusieurs décennies (49). Le tabac, par le biais notamment des hydrocarbures polycycliques aromatiques qu'il contient, interagit avec

le récepteur Ahr (*aryl hydrocarbon receptor*), qui active à son tour une voie de l'apoptose médiée par Bax, d'où l'ovotoxicité constatée (69). Le récepteur Ahr est également activé par la dioxine. Par contre, à ce jour, le ligand naturel endogène du récepteur Ahr n'est pas connu.

Différentes substances de l'environnement sont capables de générer une destruction spécifique d'ovocytes chez l'animal (51). Afin de lutter contre l'effet délétère des chlorofluorocarbones sur la couche d'ozone, ont été récemment introduits dans le monde industriel le 2-bromopropane et les hydrochlorofluorocarbones. Les premiers effets délétères de ces substituts sur les employés d'une usine coréenne ont été publiés en 1996 (54). Alors une équipe de 33 ouvriers (25 femmes et 8 hommes) exposés à ces substances a été suivie de manière attentive. Parmi les 25 femmes de cette équipe, 17 ont présenté une aménorrhée secondaire après un temps d'exposition aux toxiques de 4 à 16 mois, avec bouffées de chaleur et élévation des taux de FSH plasmatique (55). L'analyse histologique de biopsies ovariennes a permis d'objectiver des phénomènes similaires à ceux causés par radiothérapie ou chimiothérapie (diminution du nombre de follicules, fibrose interstitielle, hyalinisation des vaisseaux sanguins) (57). Des expériences animales ont confirmé la relation de cause à effet entre l'inhalation de ces toxiques et une accélération du phénomène d'atrésie folliculaire (122). Cette observation illustre l'impact possible de toxiques de l'environnement sur le fonctionnement ovarien, mais l'identification formelle de l'agent en cause n'est pas toujours si facile.

D. Les causes infectieuses

L'oophorite ourlienne est une cause rare de DOP car l'ovaire est remarquablement résistant à l'infection. Environ 10 % des patientes qui présentent les oreillons développent une oophorite et quelques-unes auront un tableau de DOP. Au plan histologique, il existe une atrophie avec fibrose et perte des structures folliculaires (73).

Le cytomégalovirus est impliqué dans la pathogénie d'une oophorite chez des patientes avec altération du système immunitaire, que cette altération survienne dans un contexte pathologique (sida, lymphome) (67) ou dans un contexte iatrogène en transplantation d'organe (78, 96).

D'autres maladies infectieuses ont été incriminées sans preuve formelle d'une relation de cause à effet (shigellose, varicelle, fièvre jaune) (86).

La véritable incidence de la défaillance ovarienne en cas de maladie infectieuse reste à évaluer.

E. Les causes traumatiques

1. *Après chirurgie*

L'hystérectomie semble avoir un retentissement sur la fonction des ovaires restants. Une étude rétrospective bicentrique a montré que les patientes avec hystérectomie interannexielle ($n = 90$) présentaient une défaillance ovarienne (sur des critères cliniques et biologiques) en moyenne 4 ans plus tôt que les patientes témoins non hystérectomisées ($n = 226$) (99). Une étude plus récente, fondée sur l'évaluation des taux de FSH plasmatique, a confirmé l'impact du geste chirurgical sur le ou les ovaire(s) en place (31). L'explication principale en serait l'atteinte de l'arcade vasculaire ovarienne. De même, Cattanach (25) a démontré une diminution de la synthèse œstrogénique après ligature tubaire et évoque l'atteinte de la microcirculation ovarienne. La deuxième hypothèse serait la suppression du rôle endocrine de l'utérus illustrée par des études animales : des lapines hystérectomisées présentent un stock folliculaire réduit de moitié par rapport à des lapines non opérées (95).

Les traitements chirurgicaux ovariens conservateurs ne semblent pas délétères sur la fertilité spontanée ultérieure (93). La question reste ouverte pour l'ovariectomie unilatérale. Dans le travail de Cooper et al. (31), un sous-groupe de patientes avec ovariectomie unilatérale sans hystérectomie a été identifié. C'est dans ce sous-groupe que, par régression logistique, la prévalence d'élévation plasmatique de la FSH est la plus élevée avec un OR ajusté (ORa) à 2,8 (IC à 95 % 0,7-11,2) par rapport aux groupes hystérectomie avec ovariectomie unilatérale (ORa 2,4 avec IC à 95 % 1,3-4,6) et hystérectomie interannexielle (ORa 1,5 avec IC à 95 % 1-2,5).

2. *Après radiologie interventionnelle*

Une embolisation artérielle est de plus en plus souvent proposée comme alternative à la chirurgie radicale, essentiellement dans la pathologie fibromateuse mais également en cas d'hémorragie grave de la délivrance. L'intérêt de cette prise en charge est, entre autres, de préserver la fertilité des patientes qui souhaitent encore une grossesse. Or une défaillance ovarienne est parfois constatée, jusqu'à 14 % des cas dans une série de 66 patientes mais plus volontiers après 45 ans (30). Cette DOP peut être transitoire (6). Le mécanisme précis de ce retentissement ovarien reste discuté : embolisation mal sélective en raison d'anastomoses utéro-ovariennes, vasospasme, interruption du dialogue hormonal utéro-ovarien, simple coïncidence statistique... Deux constats sont en faveur d'une cause ischémique vasculaire à cette DOP : une

étude des flux vasculaires par écho-Doppler qui objective dans plus de 50 % des cas une perte complète de la perfusion artérielle ovarienne (91) ; dans la deuxième situation, un abcès tubo-ovarien survenu quelques semaines après l'embolisation a conduit à une hystérectomie avec annexectomie bilatérale et l'analyse histologique a objectivé des particules de polyvinyle dans les vaisseaux ovariens (42). Bien que des grossesses aient été décrites après embolisation pour fibrome utérin (85), il convient d'informer les patientes d'un risque, encore mal évalué, de retentissement sur la fonction ovarienne.

3. Rôle du stress

Le stress par le biais du système neuro-endocrinien peut moduler le fonctionnement ovarien (15). En réponse à une situation de stress, l'axe surrénalien est stimulé. Il en découle notamment une diminution de la fréquence et de l'amplitude des pics de GnRH sous l'action du CRF hypothalamique. Les patientes présentent une aménorrhée secondaire d'origine hypothalamique. Mais d'autres hypothèses au centre d'une défaillance du fonctionnement de l'ovaire lui-même sont avancées. Elles sont basées sur les interconnexions entre système endocrinien et système immunitaire et mettent en cause une production anormale de certaines cytokines (interleukines 1, 6 et TNF) (63).

F. Autres causes

Les patientes épileptiques sont connues pour présenter plus fréquemment des troubles du cycle et de la fertilité. Les mécanismes en sont variés : anomalies du système limbique qui interviennent sur le fonctionnement de l'hypothalamus et donc sur l'axe hypophysio-gonadique (45) ; implications des traitements anti-épileptiques soit directement sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, soit indirectement par altération du métabolisme des hormones sexuelles (18). Une étude récente sur une série de 50 patientes épileptiques a trouvé une majoration du risque de DOP (56). L'explication avancée par les auteurs est une accélération du phénomène d'atrésie folliculaire par majoration de la fréquence des pics de sécrétion de LH.

Une aménorrhée primaire ou secondaire complique volontiers une β thalassémie majeure. Le tableau biologique est alors différent : il s'agit d'un hypogonadisme hypogonadotrope par dépôts de fer au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse, deux régions particulièrement sensibles à l'hémosidérose, d'où les échecs de stimulation par GnRH (36). Par contre, les ovaires semblent sur leur versant fonc-

tionnel plus résistants car, malgré des dépôts de fer parfois importants, des stimulations par gonadotrophines exogènes ont permis l'obtention de grossesses (100).

Enfin toute maladie héréditaire du métabolisme qui retentit sur la synthèse œstrogénique peut générer une DOP. Le tableau clinique est le plus souvent celui d'une aménorrhée primaire. Peuvent être en cause un déficit en 17 α -hydroxylase (HTA associée), en 17-20 lyase (insuffisance surrénalienne associée) ou en aromatasase (ovaires polykystiques associés).

Au total, encore beaucoup de DOP sont idiopathiques, étiquetées « à caryotype normal » et constituent probablement un groupe très hétérogène, rendant difficile l'analyse des séries de la littérature pour l'évaluation de la conduite thérapeutique.

EN PRATIQUE, QUELLE DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE À VISÉE ÉTIOLOGIQUE ADOPTER ?

A. Arguments anamnestiques

Certains points particuliers sont à préciser.

1. Sur le plan familial

Il convient de préciser l'âge de la ménopause des femmes de la famille (mère, grand-mère, tantes...). Toute pathologie dans la fratrie doit être analysée (lien azoospermie-défaillance ovarienne...). La notion d'une endocrinopathie ou d'une pathologie neurologique est prise en compte.

2. Sur le plan personnel

L'exposition professionnelle à d'éventuels toxiques est recherchée. La consommation de tabac est notée.

Les antécédents médicaux d'infection sévère, les traitements radiochimiothérapiques ne sont habituellement pas omis par les patientes.

Les antécédents chirurgicaux sont colligés. L'âge de la ménarche est précisé en insistant sur son caractère spontané ou non.

Enfin, l'interrogatoire recherche des signes *a minima* d'une endocrinopathie sous-jacente tels qu'une modification pondérale non expliquée, une modification de la pigmentation cutanée, une fatigue, une modification de la pilosité...

B. Arguments de l'examen clinique

Il permet d'apprécier le degré d'imprégnation œstrogénique par l'examen gynécologique et recherche des éléments en faveur d'une étiologie : rapport poids-taille, répartition de la masse grasseuse, développement des caractères sexuels secondaires et des organes génitaux externes, description de la pilosité, galactorrhée provoquée, goitre thyroïdien. Une éventuelle dysmorphie est notée.

Mais, le plus souvent l'examen clinique est dans les normes. Les arguments paracliniques prennent alors toute leur importance à la recherche d'une cause au tableau clinique présenté.

C. Arguments paracliniques à visée étiologique

1. *Apport de la biologie*

Les analyses conseillées sont résumées dans le tableau I. Elles ont pour but de rechercher une endocrinopathie associée, un terrain dys-immunitaire ou une cause génétique.

La recherche d'auto-anticorps est parfois plus poussée, selon le contexte clinique.

2. *Apport de l'échographie pelvienne*

Cet examen permet d'apprécier la morphologie de l'ovaire (volume ovarien, ovaires « en bandelettes ») et recherche des stigmates d'une éventuelle activité folliculaire.

3. *Place de la biopsie ovarienne*

Si l'intérêt de cet examen invasif n'est pas démontré dans le cadre du diagnostic positif de DOP, la discussion reste ouverte lorsqu'une étiologie auto-immune est suspectée pour rechercher les signes spécifiques et ainsi mieux guider un éventuel traitement étiologique (cf. supra).

QUELLE PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE POUR CES PATIENTES ?

L'attitude est variable selon qu'existe ou non un désir de grossesse. Mais dans tous les cas, une surveillance au long cours doit s'instaurer pour limiter les effets à long terme d'une déplétion œstrogénique.

A. En dehors d'un désir de grossesse

Même en dehors de tout désir de grossesse, l'annonce de ce diagnostic a des répercussions psychologiques importantes. Le praticien doit prendre le temps d'expliquer les conséquences de l'affection en terme de déplétion hormonale de façon à s'assurer la meilleure compliance possible. En effet, la substitution hormonale est impérative pour limiter les risques de la carence œstrogénique, particulièrement sur le plan osseux et cardiovasculaire.

Sur le plan osseux, les œstrogènes jouent un rôle majeur dans le maintien de la masse osseuse. La vitesse de la perte osseuse n'est pas constante au cours du temps (82). La perte de la masse osseuse débute physiologiquement vers 30 ans et s'accélère à la ménopause : plus rapide pendant les 2 à 3 ans qui suivent (3-5 %/an) puis plus lente (1-2 %/an pendant 5 à 10 ans). De plus, en cas de DOP très prématurée, la patiente n'a pas pu, parfois, constituer un bon capital osseux dont le pic est atteint vers l'âge de 20 ans. Par ailleurs, l'impact sur la densité osseuse est différente selon le mécanisme à l'origine de la défaillance ovarienne. Un travail récent d'une équipe anglaise a objectivé une diminution moindre de la densité osseuse chez des patientes ayant eu une chimiothérapie seule pour hémopathie maligne, sans radiothérapie associée (46). Les auteurs expliquent cela par deux hypothèses : la persistance d'une fonction ovarienne résiduelle en dessous des seuils de détection des tests actuels et le maintien d'une sécrétion ovarienne androgénique dont l'impact favorable sur la masse osseuse, par leur conversion périphérique en œstrogènes, est démontrée (101). Par contre le risque fracturaire chez la femme non substituée est majoré en raison de l'augmentation du temps d'exposition avec ostéopénie.

Sur le plan cardiovasculaire, un débat important existe actuellement sur THS et risque cardio-vasculaire postménopausique. Il est

Tableau 1

Investigations biologiques recommandées pour le bilan étiologique d'une DOP

Recherche d'une endocrinopathie	NF, calcémie, glycémie à jeun TSH et FT4 ACTH et cortisolémie Prolactinémie
Recherche d'une cause auto-immune	Anticorps anti-nucléaires Anticorps anti-thyroïdiens Anticorps anti-ovaires
Recherche d'une cause génétique	Caryotype de bonne résolution Prémutation du gène FMR1

difficile de conclure formellement pour plusieurs raisons : les études sont principalement des études d'observation, les œstrogènes utilisés sont des œstrogènes conjugués équins *per os*, aucun travail n'a été mené chez des patientes avec DOP. On peut juste rappeler que l'étude Framingham a objectivé une multiplication par 4 des événements coronariens chez les femmes ménopausées par rapport aux femmes possédant encore une activité ovarienne. Un autre travail sur 5287 patientes a montré que les femmes ménopausées avant 40 ans avaient une mortalité par majoration du risque cardiovasculaire plus précoce de 5 ans, par rapport aux femmes ménopausées après 50 ans (103).

1. Quelles molécules choisir?

Si les hormones naturelles sont préférées en ménopause physiologique, l'éventail thérapeutique peut s'élargir chez ces femmes jeunes en aménorrhée secondaire. Toutefois, même si les études randomisées ne permettent pas de conclure, le cycle artificiel œstrogène-progestatif est en cause dans la majorité des grossesses publiées dans ce contexte. C'est toute la discussion de la réversibilité de la défaillance ovarienne prématurée. C'est pourquoi, en l'absence de désir de grossesse, chez ces femmes jeunes sans contre-indication, le recours à un contraceptif oral peut se justifier. De plus, la prise de la pilule peut participer à une meilleure gestion des conséquences psychologiques d'un tel diagnostic. En cas de persistance d'un mal-être (fatigue, baisse de la libido...) certains conseillent l'adjonction de testostérone (50) dont l'effet bénéfique a été démontré sur la libido, le maintien de la masse musculaire et la densité minérale osseuse sans signes de virilisation (34). Mais

actuellement ce produit n'est pas disponible sous une forme galénique adaptée, dans cette indication, en France.

Devant une aménorrhée primaire, il convient tout d'abord d'assurer une imprégnation œstrogénique suffisante pour permettre le développement mammaire et utérin, pendant 1 à 2 an(s) puis des cycles artificiels seront instaurés par introduction d'un progestatif du 13^e au 25^e jour du cycle (se méfier de l'impact des œstrogènes dans certains contextes sur la cinétique de croissance avec limitation par accélération de la soudure des cartilages de conjugaison).

2. Quelles posologies prescrire ?

La question reste ouverte. On ne peut extrapoler les résultats des travaux publiés dans le cadre d'une ménopause physiologique à la défaillance ovarienne prématurée.

Les doses d'estrogènes qui ont pour but de prévenir la perte osseuse sont : 1 à 2 mg de 17 β -œstradiol par voie orale, 1,5 mg de gel cutané ou 0,050 mg pour les patchs transdermiques.

Lorsque la DOP survient avant 20 ans, alors que le maximum de la masse osseuse n'est pas encore acquis, les doses optimales d'œstrogènes restent à définir, pour non seulement éviter la perte mais également aider à l'acquisition de la masse osseuse.

Le progestatif est donné aux posologies habituelles de la ménopause physiologique.

3. Quelle surveillance proposer ?

En principe, le traitement est à poursuivre au moins jusqu'à l'âge de la ménopause physiologique, c'est-à-dire vers 50 ans.

La surveillance est à adapter au contexte étiologique de la DOP. Ainsi, les patientes turnériennes ont un risque cardiovasculaire majoré (HTA plus fréquente, accentuation de la mortalité coronarienne, troubles de la glycorégulation...). Dans un autre domaine, les patientes irradiées pour maladie de Hodgkin ont un risque accru de cancer du sein, et ceci d'autant plus que la maladie est survenue à un âge jeune (20).

Au plan clinique, il faut surveiller la tolérance, l'observance, l'apparition de stigmates d'une autre endocrinopathie auto-immune selon les cas. Sur le versant paraclinique : la surveillance sera métabolique, endocrinienne et osseuse (évolution de la masse osseuse par ostéodensitométrie).

B. En cas de désir de grossesse

La DOP survenant par définition chez des patientes jeunes, un désir de grossesse est souvent le motif qui a amené la patiente à consulter.

1. Restaurer la fonction ovarienne

Plusieurs concepts ont été testés. Le premier est basé sur le fait qu'une normalisation des taux de gonadotrophines pourrait permettre la récupération fonctionnelle de l'ovaire. Deux types de molécules ont été utilisés : une association œstro-progestative ou un agoniste du GnRH. La plupart des grossesses observées dans la littérature sont survenues sous traitement hormonal substitutif. Dans un contexte de désir de grossesse, il faut préférer des œstrogènes et progestatifs naturels pour éviter tout effet secondaire chez le fœtus, et en particulier le risque de masculinisation d'un fœtus féminin. Le mécanisme d'action de ce traitement pour l'obtention d'une grossesse n'est pas clairement défini. En théorie, l'apport d'œstrogène entraînerait par mécanisme de feed-back une baisse des taux des gonadotrophines et une réapparition de la sensibilité des ovaires aux gonadotrophines. La baisse des taux de FSH favorise la réapparition de récepteurs à FSH (l'exposition en continu de cellules de la granulosa à la FSH entraîne une « *down regulation* » en récepteurs à FSH et une diminution de la réponse à la FSH). Les œstrogènes, en synergie avec la FSH, induisent des récepteurs à LH au niveau des cellules de la granulosa. L'augmentation de l'œstradiolémie favorise le pic de LH, d'où la survenue d'une ovulation. L'œstrogénothérapie pourrait également diminuer l'expression anormale des antigènes de classe II à la surface des cellules folliculaires. Toutefois une étude randomisée et contrôlée sur l'effet d'une œstrogénothérapie substitutive (n = 37) n'a pas permis d'objectiver d'augmentation du taux de reprise de la folliculogénèse ou du taux d'ovulations dans le bras substitué (109). Quant aux agonistes du GnRH, aucun essai randomisé n'a pu prouver leur efficacité, qu'ils soient employés seuls, ou en association avec un traitement hormonal substitutif ou une stimulation par gonadotrophines exogènes.

Le deuxième concept de traitement est basé sur l'apport exogène de gonadotrophines à fortes doses pour compenser la fonction endogène défaillante. Cependant aucune étude contrôlée n'est disponible à ce jour pour recommander ce type de traitement. De plus, en théorie, l'apport de gonadotrophines exogènes représente une stimulation antigénique qui pourrait augmenter l'expression inadéquate d'HLA-DR

sur les cellules de la granulosa, renforçant ainsi les mécanismes de destruction immunitaire des follicules (110).

Le troisième concept est fondé sur l'idée qu'en cas de pathologie auto-immune sous-jacente, un traitement immunosuppresseur pourrait favoriser une réponse ovarienne à une stimulation endogène ou exogène. La difficulté réside dans le diagnostic de l'origine auto-immune de la pathologie. Bien souvent, les critères sont différents d'une série à l'autre, illustrant la grande hétérogénéité de ce groupe. De plus, les défaillances ovariennes idiopathiques sont mélangées dans les études aux pathologies manifestement auto-immunes. Aucun essai randomisé n'a pu prouver une réelle efficacité d'une corticothérapie. Nous manquons actuellement d'essais cliniques randomisés avec bilan d'auto-immunité bien documenté et monitoring immunologique avant, pendant et après le traitement pour évaluer réellement la thérapeutique.

Dans tous les cas, la question finalement la plus importante reste de savoir si les quelques ovocytes qui pourraient aboutir à une grossesse sont de qualité correcte. En effet, dès 1984, une relation a été objectivée entre déplétion ovocytaire et risque d'aneuploidie dans la descendance chez des souris ayant subi une ovariectomie unilatérale (22). Chez la femme, deux équipes ont récemment établi une relation entre taux élevés de FSH et risque de trisomie 21 dans la descendance (76, 119). Une revue de la littérature a colligé 112 grossesses chez des patientes atteintes de DOP. Quatre-vingt-trois grossesses évolutives ont permis la naissance de 86 enfants (trois grossesses gémellaires) sans malformation congénitale ou trisomie 21. Il faut signaler sur cette même série 19 avortements spontanés et 1 mort-né. Cependant la série n'est pas numériquement suffisante pour conclure (118).

2. Substituer la fonction ovarienne : le don d'ovocytes

Introduit dans l'arsenal « thérapeutique » en 1987, le don d'ovocytes trouve actuellement plus de 60 % de ses indications dans ce cadre nosologique. Dans cette indication, les résultats sont excellents en termes de grossesses, classiquement supérieurs à ceux de la fécondation *in vitro* standard. Malheureusement, l'obligation en France de passer par la congélation embryonnaire pour contrôler à 6 mois certaines sérologies chez la donneuse au titre de la sécurité sanitaire a fait chuter les taux de grossesses de façon importante : 16,9 % par transfert dans le rapport d'activité du GEDO pour l'année 1999 (62). Cet état de fait encourage un certain tourisme médical dans la mesure où plusieurs pays qui nous entourent n'ont pas adopté cette politique contraignante.

Mais la gestion de ce don d'ovocyte pose, dans ce contexte particulier de DOP, une autre question difficile. En effet, dans notre pays

l'organisation du don d'ovocyte est actuellement calquée sur celle du don de sperme : il est anonyme et gratuit. Cependant, il existe une différence importante avec le don de sperme : la donneuse doit subir un traitement de stimulation ovarienne et une ponction folliculaire, deux étapes identiques à celles d'une patiente candidate à une fécondation *in vitro* et bien plus lourdes qu'un recueil de sperme. Les difficultés de recrutement des donneuses font que, spontanément, un nombre non négligeable de ces dernières arrivent au don parce qu'elles ont dans leur famille une femme atteinte de DOP. La progression de nos connaissances dans le domaine de la génétique amène à penser qu'entrent ainsi dans le pool ovocytaire des gamètes présentant un risque potentiel pour les enfants à naître. C'est pourquoi il conviendrait de mener une réflexion sur le bilan génétique qu'il serait éthiquement justifié de demander aux donneuses d'ovocytes.

3. Préserver la fonction ovarienne

Chez des patientes jeunes qui doivent subir une chimiothérapie et/ou une radiothérapie, différentes approches sont développées pour tenter de préserver la fonction reproductive. Dans l'approche médicale, un co-traitement par agoniste du GnRH (GnRHa) donne des résultats encourageants chez l'animal (12) mais controversés chez la femme. Une équipe a objectivé un effet protecteur chez des jeunes patientes atteintes de lymphome et en chimiothérapie (1 DOP sur 44 avec GnRHa versus 26 DOP sur 45 sans GnRHa) (21). En l'état actuel de nos connaissances, une prescription systématique d'agoniste du GnRH dans ces indications n'est pas de mise.

La deuxième « piste » médicale concerne l'apoptose. L'apoptose ou mort cellulaire programmée semble jouer un rôle important dans les défaillances ovariennes post-chimio-radiothérapie. En effet, le mécanisme de l'apoptose de l'ovocyte est spécifique (111) et met en jeu notamment le céramide, dérivée du catabolisme de la sphingomyéline, sous l'effet d'une enzyme, la sphingomyélinase. Le céramide agit probablement par l'intermédiaire du facteur pro-apoptotique BAX. Chez l'animal, des souris dépourvues de sphingomyélinase sont protégées des agressions induites par la radio ou chimiothérapie. Le même effet est obtenu par l'administration d'un dérivé du céramide, la sphingosine-1-phosphate (S1P) qui, au contraire, possède un effet anti-apoptotique (72). Ces études animales ouvrent des voies prometteuses de protection de la fonction ovarienne dans le cadre de traitements anti-cancéreux.

Dans le contexte particulier de la galactosémie, l'apport nutritionnel d'antioxydants (caroténoïdes, tocophérol, taurine, ascorbate) pourrait limiter l'atteinte ovarienne (64).

Dans le futur il sera peut-être possible de contrôler l'importance de la perte ovocytaire et ainsi prolonger la vie reproductive féminine par le biais de substances comme l'hormone anti-mullérienne. Des études chez l'animal ont montré l'implication de ce facteur dans la régulation du recrutement des follicules primordiaux (38).

Enfin, la discussion ne serait pas complète sans évoquer la possibilité de réaliser une fécondation *in vitro* avec congélation des embryons obtenus avant de débiter le traitement carcinologique. Toutefois un certain nombre de conditions doivent être remplies. La patiente doit avoir un partenaire (problème des patientes jeunes). Le protocole de stimulation ovarienne suppose de décaler le début de la chimiothérapie, ce qui n'est pas toujours acceptable pour les oncologues. Le principe d'une stimulation hormonale ne doit pas, même potentiellement, aggraver la situation clinique, d'où des difficultés pour les tumeurs œstrogéno-sensibles. Si quelques patientes peuvent accéder à ce traitement, encore faut-il qu'elles puissent tolérer sa lourdeur. Une courte série a montré que ces patientes, dont l'état général n'est pas bon, répondent mal à la stimulation (41). Cette possibilité thérapeutique est donc plus volontiers théorique que pratique.

La condition d'un partenaire peut être levée par la congélation d'ovocytes. Mais la difficulté majeure dans cette technique réside dans les taux de survie et de fertilisation de ces cellules. Une alternative d'avenir consisterait à congeler des ovocytes au stade de vésicule germinale, éventuellement en association avec une technique de vitrification (congélation ultrarapide), ce qui pourrait éviter également le recours à une stimulation ovarienne.

L'approche chirurgicale de préservation de la fonction ovarienne passe par la cryopréservation de tissu ovarien. Si la technique de cryopréservation semble donner des résultats corrects en termes de survie folliculaire (77), de nombreuses questions restent à ce jour en suspens : quelles indications ? jusqu'à quel âge ? par quelle technique (biopsies, ovariectomie) ? et surtout comment réutiliser le tissu ovarien conservé ? (autotransplantation orthotopique ou hétérotopique, culture et maturation folliculaires *in vitro*, xénotransplantation).

En conclusion, devant une aménorrhée chez une femme jeune, un bilan complet doit être effectué avant de parler de pathologie idiopathique. Si aucune étiologie spécifique n'est objectivée il faudrait bannir de notre langage le terme de ménopause précoce et parler de dysfonc-

tion ovarienne prématurée, car la possibilité de réversibilité spontanée du blocage ovarien n'est pas un mythe. En dehors de tout désir de grossesse, le praticien doit prendre le temps de bien expliquer les conséquences ultérieures d'une déplétion hormonale pour s'assurer d'une bonne observance du traitement. L'intérêt d'un traitement hormonal substitutif est reconnu par tous. Par contre, les posologies optimales dans ce contexte de patientes jeunes restent à définir. La contraception doit être spécifiquement discutée. En cas de désir de grossesse aucune thérapeutique n'a fait la preuve d'une réelle efficacité mais le traitement hormonal substitutif, nécessaire pour combattre les conséquences d'une hypogonadotropie, constitue l'option qui présente le risque minimal d'effets adverses et peut être envisagé comme un traitement préparatoire au don d'ovocytes.

Résumé

Un tableau d'hypogonadisme hypergonadotrope chez la femme avant 40 ans est souvent étiqueté « ménopause précoce » alors que l'arrêt du fonctionnement ovarien n'est pas toujours rédhibitoire, ce qui rend le terme de dysfonction ovarienne prématurée (DOP) bien préférable.

La patiente peut consulter pour une aménorrhée primaire ou secondaire mais aussi pour une stérilité, alors que les cycles sont (sub)normaux. Dans ce dernier cas, le diagnostic passe par une évaluation écho-biologique de la réserve ovarienne. En pratique, il faut rechercher parmi les multiples étiologies (1) une endocrinopathie sous-jacente, (2) une cause auto-immune, (3) un mécanisme génétique. Cependant, encore beaucoup de DOP restent idiopathiques dites « à caryotype normal » et constituent probablement un groupe très hétérogène, rendant difficile l'analyse des séries de la littérature pour l'évaluation de la conduite thérapeutique. En l'absence de désir de grossesse, la prise en charge thérapeutique passe par un temps important d'explication des conséquences d'une déplétion œstrogénique sur l'organisme afin d'assurer la meilleure compliance possible. Un contraceptif oral peut se justifier chez une femme jeune sans contre-indication, d'autant que le cycle artificiel œstrogène-progestatif est en cause dans la majorité des grossesses publiées. En cas de désir de grossesse, aucun des traitements ayant pour but de restaurer la fonction ovarienne n'a fait la preuve de son efficacité. Le traitement hormonal substitutif, faute d'une efficacité prouvée, présente un risque minimal d'effets adverses. La substitution de la fonction ovarienne par le don d'ovocytes a malheureusement perdu de son efficacité en France en raison du caractère obligatoire de la congélation embryonnaire. Enfin se développeront dans un avenir plus ou moins lointain différentes options pour préserver la fonction ovarienne chez des patientes à risque de DOP, génétique ou d'origine iatrogène (médications anti-apoptotiques, hormone anti-mullérienne, congélation d'ovocytes, congélation de tissu ovarien).

Bibliographie

1. Abeliovich D, J Dagan, C Kimchi-Sarfaty, J Zlotogora. 1995. Paracentric inversion X(q21.2q24) associated with mental retardation in males and normal ovarian function in females. *Am J Med Genet*; 55:359-62.
2. Aiman J, C Smentek. 1985. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*; 66:9-14.
3. Aittomaki K, J Lucena, P Pakarinen, P Sistonen, J Tapanainen, J Gromoll, R Kaskikari, EM Sankila, H Lehvaslaiho, AR Engel et al. 1995. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell*; 82:959-68.
4. Allingham-Hawkins DJ, R Babul-Hirji, D Chitayat, JJ Holden, KT Yang, C Lee, R Hudson, H Gorwill, SL Nolin, A Glicksman, EC Jenkins, WT Brown, PN Howard-Peebles, C Becchi, E Cummings, L Fallon, S Seitz, SH Black, AM Vianna-Morgante, SS Costa, PA Otto, RC Mingroni-Netto, A Murray, J Webb, F Vieri, et al. 1999. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study—preliminary data. *Am J Med Genet*; 83:322-5.
5. Alzubaidi NH, HL Chapin, VH Vanderhoof, KA Calis, LM Nelson. 2002. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous prematureovarian failure. *Obstet Gynecol*; 99:720-5.
6. Amato P, AC Roberts. 2001. Transient ovarian failure: a complication of uterine artery embolization. *Fertil Steril*; 75:438-9.
7. Amor DJ, MB Delatycki, RJ Gardner, E Storey. 2001. New variant of familial cerebellar ataxia with hypergonadotropic hypogonadism and sensorineural deafness. *Am J Med Genet* 99:29-33.
8. Anasti JN 1998. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril*; 70:1-15.
9. Anasti JN, MR Flack, J Froehlich, LM Nelson. 1995. The use of human recombinant gonadotropin receptors to search for immunoglobulin G-mediated premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*; 80:824-8.
10. Anasti JN, SN Kalantaridou, LM Kimzey, RA Defensor, LM Nelson. 1998. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*; 91:12-5.
11. Arif S, JA Underhill, P Donaldson, GS Conway, M Peakman. 1999. Human leukocyte antigen-DQB1* genotypes encoding aspartate at position 57 are associated with 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase autoimmunity in premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*; 84:1056-60.
12. Ataya K, LV Rao, E Lawrence, R Kimmel. 1995. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biol Reprod*; 52:365-72.
13. Banerjee N, A Kriplani, D Takkar, K Kucheria. 1997. Balanced X; 22 translocation in a patient with premature ovarian failure. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*; 46:241-4.
14. Bannatyne P, P Russell, RP Shearman. 1990. Autoimmune oophoritis: a clinicopathologic assessment of 12 cases. *Int J Gynecol Pathol*; 9:191-207.
15. Barnea ER, J Tal. 1991. Stress-related reproductive failure. *J In Vitro Fert Embryo Transf*; 8:15-23.
16. Beau I, P Touraine, G Meduri, A Gougeon, A Desroches, C Matuchansky, E Milgrom, F Kuttenn, M Misrahi. 1998. A novel phenotype related to partial loss of function mutations of the follicle stimulating hormone receptor. *J Clin Invest*; 102:1352-9.
17. Bell R, VA Murday, MA Patton, S Jeffery. 2001. Two Families with Blepharophimosis/Ptosis/Epicanthus Inversus Syndrome Have Mutations in the Putative Forkhead Transcription Factor FOXL2. *Genet Test*; 5:335-8.
18. Bergen D, S Daugherty, E Eckenfels. 1992. Reduction of sexual activities in females taking antiepileptic drugs. *Psychopathology*; 25:1-4.
19. Betterle C, A Rossi, S Dalla Pria, A Artifoni, B Pedini, S Gavasso, A Caretto. 1993. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 39:35-43.
20. Bhatia S, LL Robison, O Oberlin, M Greenberg, G Bunin, F Fossati-Bellani, AT Meadows. 1996. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med*; 334:745-51.

21. Blumenfeld Z. 2001. Ovarian rescue/protection from chemotherapeutic agents. *J Soc Gynecol Investig*; 8:S60-4.
22. Brook JD, RG Gosden, AC Chandley. 1984. Maternal ageing and aneuploid embryos-evidence from the mouse that biological and not chronological age is the important influence. *Hum Genet*; 66:41-5.
23. Byrne J, TR Fears, MH Gail, D Pee, RR Connelly, DF Austin, GF Holmes, FF Holmes, HB Latourette, JW Meigs, et al. 1992. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol*; 166:788-93.
24. Cameron IT, FC O'Shea, JM Rolland, EG Hughes, DM de Kretser, DL Healy. 1988. Occult ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses, elevated follicle-stimulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*; 67:1190-4.
25. Cattanach J. 1985. Oestrogen deficiency after tubal ligation. *Lancet*; 1:847-9.
26. Center, JR, A McElduff, and CG Roberts. 1994. Premature ovarian failure ovarian dysgenesis associated with balanced and unbalanced X-6 translocations, respectively: implications for the investigation of ovarian failure. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*; 34:185-8.
27. Chang MY, CH Chiang, TT Hsieh, YK Soong, KH Hsu. 1998. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*; 69:505-10.
28. Chen YT, DR Mattison, L Feigenbaum, H Fukui, JD Schulman. 1981. Reduction in oocyte number following prenatal exposure to a diet high in galactose. *Science*; 214:1145-7.
29. Chiauzzi V, S Cigorruga, ME Escobar, MA Rivarola, EH Charreau. 1982. Inhibition of follicle-stimulating hormone receptor binding by circulating immunoglobulins. *J Clin Endocrinol Metab*; 54:1221-8.
30. Chrisman HB, MB Saker, RK Ryu, AA Nemcek Jr, MV Gerbie, MP Milad, SJ Smith, LE Sewall, RA Omary, RL Vogelzang. 2000. The impact of uterine fibroid embolization on resumption of menses and ovarian function. *J Vasc Interv Radiol*; 11:699-703.
31. Cooper GS, JM Thorp Jr. 1999. FSH levels in relation to hysterectomy and to unilateral oophorectomy. *Obstet Gynecol*; 94:969-72.
32. Coulam CB, SC Adamson, JF Annegers. 1986. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*; 67:604-6.
33. Cronister A, R Schreiner, M Wittenberger, K Amirir, K Harris, R Hagerman. 1991. Heterozygous fragile X female : historical, physical, cognitive, and cytogenetic features. *Am J Med Genet*; 38:269-274.
34. Davis SR, P McCloud, BJ Strauss, H Burger. 1995. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas*; 21:227-36.
35. De Baere E, MJ Dixon, KW Small, EW Jabs, BP Leroy, K Devriendt, Y Gillerot, G Mortier, F Meire, L Van Maldergem, W Courtens, H Hjalgrim, S Huang, I Liebaers, N Van Regemorter, P Touraine, V Praphanphoj, A Verloes, N Udar, V Yellore, M Chalukya, S Yelchits, A De Paepe, F Kuttenn, M Fellous, R Veitia, L Messiaen. 2001. Spectrum of FOXL2 gene mutations in blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus (BPE) families demonstrates a genotype-phenotype correlation. *Hum Mol Genet*; 10:1591-600.
36. De Sanctis V, C Vullo, M Katz, B Wonke, AV Hoffbrand, B Bagni. 1988. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in thalassaemic patients with secondary amenorrhoea. *Obstet Gynecol*; 72:643-7.
37. Duff G, C Bernstein. 1933. Five cases of Addison's disease with so-called atrophy of adrenal cortex. *Bull Johns Hopkins Hosp*; 52:67-85.
38. Durlinger AL, MJ Gruijters, P Kramer, B Karels, HA Ingraham, MW Nachtigal, JT Uilenbroek, JA Grootegoed, AP Themmen. 2002. Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology*; 143:1076-84.
39. Eden, J. 1994. Ovarian biopsy for diagnosis of premature menopause. *Br J Obstet Gynaecol*; 101:925; discussion 925-6.
40. Fenichel P, C Sosset, P Barbarino-Monnier, B Gobert, S Hieronimus, MC Bene, M Harter. 1997. Prevalence, specificity and significance of ovarian antibodies during spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod*; 12:2623-8.
41. Ginsburg ES, EH Yanushpolsky, KV Jackson. 2001. In vitro fertilization for cancer patients and survivors. *Fertil Steril*; 75:705-10.
42. Goodwin SC, B McLucas, M Lee, G Chen, R Perrella, S Vedantham, S Muir, A Lai, JW Sayre, M DeLeon. 1999. Uterine artery embolization for the treatment of uterine lei-

- myomata midterm results. *J Vasc Interv Radiol*; 10:1159-65.
43. Guerrero NV, R H Singh, A Manatunga, GT Berry, RD Steiner, IJ Elsas, 2nd. 2000. Risk factors for premature ovarian failure in females with galactosemia. *J Pediatr*; 137:833-41.
44. Hagenfeldt K, U von Dobeln, L Hagenfeldt. 1989. Gonadal failure in young women and galactose-1-phosphate uridyl transferase activity. *Fertil Steril*; 51:177-8.
45. Herzog AG, MM Seibel, DL Schomer, JL Vaitukaitis, N Geschwind. 1986. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol*; 43:341-6.
46. Howell SJ, G Berger, JE Adams, SM Shallet. 1998. Bone mineral density in women with cytotoxic-induced ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 49:397-402.
47. Hundscheid RD, EA Sistermans, CM Thomas, DD Braat, H Straatman, LA Kiemeny, BA Oostra, AP Smits. 2000. Imprinting effect in premature ovarian failure confined to paternally inherited fragile X pre-mutations. *Am J Hum Genet*; 66:413-8.
48. Irvine WJ, MM Chan, L Scarth, FO Kolb, M Hartog, RI Bayliss, MI Drury. 1968. Immunological aspects of premature ovarian failure associated with idiopathic Addison's disease. *Lancet*; 2:883-7.
49. Jick H, J Porter. 1977. Relation between smoking and age of natural menopause. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *Lancet*; 1:1354-5.
50. Kalantaridou SN, SR Davis, LM Nelson. 1998. Premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 27:989-1006.
51. Kao SW, IG Sipes, PB Hoyer. 1999. Early effects of ovotoxicity induced by 4-vinylcyclohexene diepoxide in rats and mice. *Reprod Toxicol*; 13:67-75.
52. Kenneson A, ST Warren. 2001. The female and the fragile X reviewed. *Semin Reprod Med*; 19:159-65.
53. Khashtgir G, H Abdalla, JW Studd. 1994. The case against ovarian biopsy for the diagnosis of premature menopause. *Br J Obstet Gynaecol*; 101:96-8.
54. Kim Y, K Jung, T Hwang, G Jung, H Kim, J Park, J Kim, D Park, S Park, K Choi, Y Moon. 1996. Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane. *Scand J Work Environ Health*; 22:387-91.
55. Kim Y, J Park, Y Moon. 1999. Hematopoietic and reproductive toxicity of 2-bromopropane, a recently introduced substitute for chlorofluorocarbons. *Toxicol Lett*; 108:309-13.
56. Klein P, A Serje, JC Pezzullo. 2001. Premature ovarian failure in women with epilepsy. *Epilepsia*; 42:1584-9.
57. Koh J M, CH Kim, SK Hong, KU Lee, YT Kim, OJ Kim, GS Kim. 1998. Primary ovarian failure caused by a solvent containing 2-bromopropane. *Eur J Endocrinol*; 138:554-6.
58. Kumar PG, M Laloraya, CY Wang, QG Ruan, A Davoodi-Semiromi, KJ Kao, JX She. 2001. The autoimmune regulator (AIRE) is a DNA-binding protein. *J Biol Chem*; 276:41357-64.
59. Latronico AC. 2000. Naturally occurring mutations of the luteinizing hormone receptor gene affecting reproduction. *Semin Reprod Med*; 18:17-20.
60. Latronico AC, J Anasti, IJ Arnhold, R Rapaport, BB Mendonca, W Bloise, M Castro, C Tsigos, GP Chrousos. 1996. Brief report: testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone-receptor gene. *N Engl J Med*; 334:507-12.
61. Latronico AC, Y Chai, IJ Arnhold, X Liu, BB Mendonca, DL Segaloff. 1998. A homozygous microdeletion in helix 7 of the luteinizing hormone receptor associated with familial testicular and ovarian resistance is due to both decreased cell surface expression and impaired effector activation by the cell surface receptor. *Mol Endocrinol*; 12:442-50.
62. Letur-Könirsch H, B Martin-Pont, F Thépot, P Fénichel. 2001. Bilan de l'activité 1999 du don d'ovocytes en France. *Reproduction Humaine et Hormones*; XIV:453-6.
63. Letur-Könirsch H, A Raoul-Duval, A Cabau, O Bomsel-Helmreich, W al Mufti, F Homodelarche. 1995. [Stress and premature menopause]. *C R Acad Sci*; III 318:691-8.
64. Liu, G, GE Hale, CL Hughes. 2000. Galactose metabolism and ovarian toxicity. *Reprod Toxicol*; 14:377-84.
65. Lonsdale RN, PF Roberts, JE Trowell. 1991. Autoimmune oophoritis associated with polycystic ovaries. *Histopathology*; 19:77-81.

66. Madan K. 1983. Balanced structural changes involving the human X : effect on sexual phenotype. *Hum Genet*; 63:216-21.
67. Manfredi R, G Alampi, S Talo, L Calza, M Tadolini, GN Martinelli, F Chiodo. 2000. Silent oophoritis due to cytomegalovirus in a patient with advanced HIV disease. *Int J STD AIDS* ;11:410-2.
68. Marozzi A, WVegetti, E Manfredini, MG Tibiletti, G Testa, PG Crosignani, E Ginelli, R Meneveri, L Dalpra. 2000. Association between idiopathic premature ovarian failure and fragile X premutation. *Hum Reprod*; 15:197-202.
69. Matikainen T, GI Perez, A Jurisicova, JK Pru, JJ Schlezinger, HY Ryu, J Laine, T Sakai, SJ Korsmeyer, RF Casper, DH Sherr, JL Tilly. 2001. Aromatic hydrocarbon receptor-driven Bax gene expression is required for premature ovarian failure caused by biohazardous environmental chemicals. *Nat Genet*; 28:355-60.
70. Matthews C, VK Chatterjee. 1997. Isolated deficiency of follicle-stimulating hormone re-visited. *N Engl J Med*; 337:642.
71. Monnier-Barbarino P, T Forges. 2002. The genetic basis of premature ovarian failure. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*; 31:333-42.
72. Morita Y, GI Perez, F Paris, SR Miranda, D Ehleiter, A Haimovitz-Friedman, Z Fuks, Z Xie, JC Reed, EH Schuchman, RN Kolesnick, JL Tilly. 2000. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med*; 6:1109-14.
73. Morrison JC, JR Givens, WL Wiser, SA Fish. 1975. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril*; 26:655-9.
74. Murray A, S Ennis, F MacSwiney, J Webb, NE Morton. 2000. Reproductive and menstrual history of females with fragile X expansions. *Eur J Hum Genet*; 8:247-52.
75. Murray A, S Ennis, N Morton. 2000. No evidence for parent of origin influencing premature ovarian failure in fragile X premutation carriers. *Am J Hum Genet*; 67:253-4; discussion 256-8.
76. Nasser A, T Mukherjee, JA Grifo, N Noyes, L Krey, AB Copperman. 1999. Elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and/or estradiol may predict fetal aneuploidy. *Fertil Steril*; 71:715-8.
77. Newton H, Y Aubard, A Rutherford, V Sharma, R Gosden. 1996. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. *Hum Reprod*; 11:1487-91.
78. Nieto Y, M Ross, R Gianani, EJ Shpall, PJ Cagnoni, SI Bearman, RB Jones. 1999. Post-mortem incidental finding of cytomegalovirus oophoritis after an allogeneic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant*; 23:1323-4.
79. Ogata T, N Matsuo. 1995. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet*; 95:607-29.
80. O'Herlihy C, RJ Pepperell, JH Evans. 1980. The significance of FSH elevation in young women with disorders of ovulation. *Br Med J*; 281:1447-50.
81. Pasoto SG, VS Viana, BB Mendonca, NH Yoshinari, E Bonfa. 1999. Anti-corpus luteum antibody: a novel serological marker for ovarian dysfunction in systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol*; 26:1087-93.
82. Pouilles JM, F Tremollieres, M Bonneau, C Ribot. 1994. Influence of early age at menopause on vertebral bone mass. *J Bone Miner Res*; 9:311-5.
83. Prestoz LL, AS Couto, YS Shin, KG Petry. 1997. Altered follicle stimulating hormone isoforms in female galactosaemia patients. *Eur J Pediatr*; 156:116-20.
84. Prueitt RL, AR Zinn. 2001. A fork in the road to fertility. *Nat Genet*; 27:132-4.
85. Ravina JH, NC Vigneron, A Aymard, O Le Dref, JJ Merland. 2000. Pregnancy after embolization of uterine myoma: report of 12 cases. *Fertil Steril*; 73:1241-3.
86. Rebar RW, HV Connolly. 1990. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril*; 53:804-10.
87. Rebar RW, GF Erickson, SS Yen. 1982. Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril*; 37:35-41.
88. Reimand K, P Peterson, H Hyoty, R Uibo, I Cooke, AP Weetman, KJ Krohn. 2000. 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase autoantibodies are rare in premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*; 85:2324-6.
89. Reznik Y, A Benhaim, R Morello, M Herlicoviez, JJ Ballet, J Mahoudeau. 1998. High frequency of IgG antagonizing follicle-stimulating hormone-stimulated steroidogenesis in infertile women with a good response to exoge-

nous gonadotropins. *Fertil Steril*; 69:46-52.

90. Rousseau F, P Rouillard, ML Morel, EW Khandjian, K Morgan. 1995. Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMRI gene—and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet*; 57:1006-18.

91. Ryu R K, HB Chrisman, RA Omary, S Miljkovic, AA Nemcek Jr, MB Saker, S Resnick, J Carr, RL Vogelzang. 2001. The vascular impact of uterine artery embolization: prospective sonographic assessment of ovarian arterial circulation. *J Vasc Interv Radiol*; 12:1071-4.

92. Sala C, G Arrigo, G Torri, F Martinazzi, P Riva, L Larizza, C Philippe, P Jonveaux, F Sloan, T Labella, D Toniolo. 1997. Eleven X chromosome breakpoints associated with premature ovarian failure (POF) map to a 15-Mb YAC contig spanning Xq21. *Genomics*; 40:123-31.

93. Sayegh R, CR Garcia. 1992. Ovarian function after conservative ovarian surgery: a long-term follow-up study. *Int J Gynaecol Obstet*; 39:303-9.

94. Sedmak D D, WR Hart, RR Tubbs. 1987. Autoimmune oophoritis: a histopathologic study of involved ovaries with immunologic characterization of the mononuclear cell infiltrate. *Int J Gynecol Pathol*; 6:73-81.

95. Sessums J, D Murphy. 1933. The influence of endometrium upon the rabbit ovary after hysterectomy. *Surg Gynecol Obstet*; 56:600.

96. Sharma TM, T Nadasdy, RW Leech, DW Kingma, LD Johnson, O Hanson-Painton. 1994. In situ DNA hybridization study of 'primary' cytomegalovirus (CMV) oophoritis. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 73:429-31.

97. Shelling AN, KA Burton, AL Chand, CC van Ee, JT France, CM Farquhar, SR Milsom, DR Love, K Gersak, K Aittomaki, IM Winship. 2000. Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure. *Hum Reprod*; 15:2644-9.

98. Shivers C, B Dunbar. 1977. Autoantibodies to zona pellucida : a possible cause for infertility in women. *Science*; 197:1082-4.

99. Siddle N, P Sarrel, M Whitehead. 1987. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril*; 47:94-100.

100. Skordis N, S Christou, M Koliou, N Pavlides, M Angelantiotis. 1998. Fertility in

female patients with thalassemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 11 Suppl 3:935-43.

101. Slemenda C, C Longcope, M Peacock, S Hui, CC Johnston. 1996. Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women. *J Clin Invest*; 97:14-21.

102. Smith S, S Hosid. 1994. Premature ovarian failure associated with autoantibodies to the zona pellucida. *Int J Fertil Menopausal Stud*; 39:316-9.

103. Snowdon DA. 1990. Early natural menopause and the duration of postmenopausal life. Findings from a mathematical model of life expectancy. *J Am Geriatr Soc*; 38:402-8.

104. Snowdon DA, RL Kane, WL Beeson, GL Burke, JM Sprafka, J Potter, H Iso, DR Jacobs Jr, RL Phillips. 1989. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health*; 79:709-14.

105. Stavrou SS, YS Zhu, LQ Cai, MD Katz, C Herrera, M Defillo-Ricart, J Imperato-McGinley. 1998. A novel mutation of the human luteinizing hormone receptor in 46XY and 46XX sisters. *J Clin Endocrinol Metab*; 83:2091-8.

106. Syrop C H, JD Dawson, KJ Husman, AE Sparks, BJ Van Voorhis. 1999. Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. *Hum Reprod*; 14:1752-6.

107. Tanaka H, MS Perez, M Powell, JF Sanders, J Sawicka, S Chen, L Prentice, T Asawa, C Betterle, M Volpato, BR Smith, J Furmaniak. 1997. Steroid 21-hydroxylase autoantibodies: measurements with a new immunoprecipitation assay. *J Clin Endocrinol Metab*; 82:1440-6.

108. Tassone F, RJ Hagerman, AK Taylor, LW Gane, TE Godfrey, PJ Hagerman. 2000. Elevated levels of FMRI mRNA in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet*; 66:6-15.

109. Taylor AE, JM Adams, JE Mulder, KA Martin, PM Sluss, WF Crowley Jr. 1996. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*; 81:3615-21.

110. Tidey GF, LM Nelson, TM Phillips, RJ Stillman. 1992. Gonadotropins enhance HLA-DR antigen expression in human granulosa cells. *Am J Obstet Gynecol*; 167:1768-73.

111. Tilly JL 1996. Apoptosis and ovarian function. *Rev Reprod*; 1:162-72.
112. Toledo SP, HG Brunner, R Kraaij, M Post, PL Dahia, CY Hayashida, HTAP Kremer. 1996. An inactivating mutation of the luteinizing hormone receptor causes amenorrhea in a 46,XX female. *J Clin Endocrinol Metab*; 81:3850-4.
113. Touraine P, I Beau, A Gougeon, G Meduri, A Desroches, C Pichard, M Detoef, B Paniel, M Prieur, JR Zorn, E Milgrom, F Kuttent, M Misrahi. 1999. New natural inactivating mutations of the follicle-stimulating hormone receptor: correlations between receptor function and phenotype. *Mol Endocrinol*; 13:1844-54.
114. Twigg S, L Wallman, A McElduff. 1996. The resistant ovary syndrome in a patient with galactosemia: a clue to the natural history of ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*; 81:1329-31.
115. Vallotton M, A Forbes. 1966. Antibodies to cytoplasm of ova. *Lancet*; 2:264-5.
116. van Campenhout J, VR Maraghi K. 1972. Gonadotropin-resistant ovaries in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol*; 40:6-12.
117. van der Schouw YT, Y van der Graaf, EW Steyerberg, JC Eijkemans, JD Banga. 1996. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet*; 347:714-8.
118. van Kasteren YM, J Schoemaker. 1999. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update*; 5:483-92.
119. van Montfrans JM, M Dorland, GJ Oosterhuis, JM van Vugt, LT Rekers-Mombarg, CB Lambalk. 1999. Increased concentrations of follicle-stimulating hormone in mothers of children with Down's syndrome. *Lancet*; 353:1853-4.
120. van Weissenbruch M, MA Hoek, I van Vliet-Bleeker, J Schoemaker, H Drexhage. 1991. Evidence for existence of immunoglobulins that block ovarian granulosa cell growth in vitro. A putative role in resistant ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*; 73:360-7.
121. Waggoner DD, R Buist, G N Donnell. 1990. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inherit Metab Dis*; 13:802-18.
122. Yu X, M Kamijima, G Ichihara, W Li, J Kitoh, Z Xie, E Shibata, N Hisanaga, Y Takeuchi. 1999. 2-Bromopropane causes ovarian dysfunction by damaging primordial follicles and their oocytes in female rats. *Toxicol Appl Pharmacol*; 159:185-93.
123. Zinn AR, VS Tonk, Z Chen, WL Flejter, A Gardner, R Guerra, H Kushner, S Schwartz, V P Sybert, DL Van Dyke, JL Ross. 1998. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1. *Am J Hum Genet*; 63:1757-66.