

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2009
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

Insuffisance ovarienne prématurée : quel bilan génétique ?

S. CHRISTIN-MAITRE ¹, R. BRAHAM ², B. DONADILLE ¹,
C. DUPAS ¹, M.F. PORTNOI ³
(Paris ; Sousse, Tunisie)

Résumé

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), anciennement appelée ménopause précoce, est définie comme la présence d'une aménorrhée primaire ou l'apparition d'une aménorrhée secondaire avant l'âge de 40 ans et associée une hypo-œstrogénie et une élévation des gonadotrophines. La chimiothérapie et/ou la radiothérapie sont des étiologies fréquentes. Parmi les étiologies génétiques, la plus évidente reste le syndrome de Turner. Ces dernières années, plusieurs gènes ont été identifiés comme impliqués dans l'IOP, en particulier la prémutation X fra, le gène du récepteur de la FSH, BMP15 et plus récemment SF1. Cependant à ce jour, l'étiologie reste inconnue dans plus de 80 % des cas. Des études de Copy number variants (CNVs) ou du génome par des études de GWA (Genome Wide Association), chez des cas sporadiques ou des cas familiaux devraient permettre d'affiner le diagnostic étiologique dans les années à venir.

- 1 - Hôpital Saint-Antoine - Service d'endocrinologie de la reproduction - Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance CMERC - APHP - ER9 - Université Pierre et Marie Curie - 184 rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 Paris
- 2 - Hôpital de Sousse - Service d'endocrinologie - Sousse - Tunisie
- 3 - Hôpital Trousseau - APHP - ER9 - Université Pierre et Marie Curie - Laboratoire de cytogénétique et fœtopathologie - 26 avenue du Dr Arnold Netter - 75012 Paris

Cependant, quelle que soit l'étiologie, la prescription d'un traitement hormonal substitutif reste une priorité chez ces patientes.

Mots clés : insuffisance ovarienne prématurée, hypogonadisme hypergonadotrophique, ovaire, chromosome X

INTRODUCTION

L'insuffisance ovarienne est un processus inéluctable dans l'espèce humaine et survient en moyenne dans les pays occidentaux vers l'âge de 51 ans [1]. Elle est dite précoce ou insuffisance ovarienne prématurée (IOP, OMIM 311360) lorsqu'elle survient avant l'âge de 40 ans. Elle se définit cliniquement par une aménorrhée primaire, ou secondaire, associée à un taux de FSH > 30 mUI/l [2]. La forme la plus sévère se manifeste par un impubérisme avec une aménorrhée primaire. Les formes d'apparition post-pubertaire sont caractérisées par une aménorrhée secondaire associée à un développement, le plus souvent normal, des caractères sexuels secondaires. L'IOP survient chez 1 à 2 % des femmes. Sa prévalence est d'environ 1 % à 40 ans et de 0,1 % à 30 ans. Parmi les patientes présentant une aménorrhée primaire, le pourcentage d'IOP est de 10 à 28 % et parmi celles présentant une aménorrhée secondaire, de 4 à 18 %. Les étiologies connues à ce jour sont surtout d'origine toxique, comme la chimiothérapie et/ou la radiothérapie ou d'origine génétique. Cependant des causes génétiques ont été identifiées ces dernières années. Quel est le bilan génétique à réaliser chez ces patientes qui présentent une IOP ? Le bilan systématique doit comprendre un caryotype et une recherche de prémutation X-FRA. Le reste du bilan étiologique est encore un bilan dans le cadre de la recherche. Il est nécessaire de rappeler dès ce stade que toute analyse génétique nécessite une information et le consentement écrit de la patiente.

1. LE CARYOTYPE

La première évaluation génétique en cas d'IOP reste le caryotype. Il permet d'identifier des anomalies de nombre des chromosomes X, comme dans le syndrome de Turner, mais aussi des anomalies de structure à type de délétions du chromosome X et de translocations X, autosome. Le caryotype doit être réalisé sur un nombre de mitoses suffisant, au moins supérieur à 100 afin d'identifier d'éventuelles mosaïques, 45X, 46XX. Il n'est pas nécessaire de demander un caryotype de haute résolution.

La première anomalie de nombre des chromosomes X est le syndrome de Turner. Il affecte une fille sur 2 500 (environ 150 naissances par an en France). Il est en moyenne diagnostiqué en France à l'âge de 8 ans. Cependant, le diagnostic est parfois établi plus tard devant une aménorrhée primaire, voire une infertilité. Les signes cliniques sont de sévérité variable. Ils associent classiquement une petite taille, avec un retard de croissance constant, et un syndrome dysmorphique avec un *pterygium coli* (cou palmé), un cubitus valgus, une brièveté des quatrième métacarpiens, une implantation basse des cheveux et des oreilles, un lymphœdème des extrémités, associé à une hyperlaxité ligamentaire dans le syndrome de Bonnevie-Ullrich, un écartement des mamelons, un thorax en « bouclier » et une voûte palatine ogivale [3]. Les naevi sont fréquents. Des malformations rénales à type de rein en fer à cheval peuvent exister. Il est surtout important de dépister les malformations cardiaques à type de coarctation de l'aorte ou de dilatation aortique. En effet ces malformations sont susceptibles d'induire une dissection aortique. Elles doivent être recherchées chez ces patientes tout au long de leur vie car elles sont la cause d'une surmortalité de ces patientes [3]. Le caryotype dans le syndrome de Turner peut être 45X mais il existe très fréquemment des mosaïques 45X/46XX ou d'autres mosaïques pouvant comprendre du matériel Y. La présence d'un tel matériel nécessite de discuter une gonadectomie afin d'éviter le risque potentiel de gonadoblastome. Dans le syndrome de Turner, l'insuffisance ovarienne est variable allant de l'aménorrhée primaire avec impubérisme à l'apparition plus ou moins précoce d'une aménorrhée secondaire. La survenue d'une puberté spontanée survient dans moins de 30 % et de cycles spontanés dans moins de 10 % des cas. Les ovaires des patientes avec une aménorrhée primaire sont réduits à des bandelettes fibreuses. Le nombre d'ovocytes est normal jusqu'à 20-24 semaines de vie fœtale, puis survient une atrophie très rapide des cellules germinales [4].

L'hypothèse actuellement retenue pour expliquer cette atrésie accélérée est celle de l'effet « dosage des gènes ». Les deux chromosomes X sont actifs dans les ovocytes tout au long de l'ovogenèse. Si un ou plusieurs gènes nécessaires à la viabilité de l'ovocyte durant la méiose sont absents sur l'un des deux chromosomes, une atrésie accélérée peut survenir par haplo-insuffisance.

Parmi les anomalies quantitatives des chromosomes X, en dehors du syndrome de Turner, l'insuffisance ovarienne prématurée peut être secondaire à un excès de chromosome X puisque des cas d'IOP ont été décrits chez des patientes 47XXX.

L'IOP peut être secondaire non seulement à des anomalies de nombre mais aussi à des anomalies de structure du chromosome X. En effet, des pertes de matériel touchant le bras court du chromosome X peuvent être responsables de phénotype proche de celui du syndrome de Turner avec une petite taille et une dysgénésie ovarienne. Le phénotype peut varier en fonction de l'importance de la délétion. Les anomalies du bras long du chromosome X, telle la délétion Xq21-Xq27, sont le plus souvent responsables d'insuffisance ovarienne isolée [5]. Le degré de sévérité de l'insuffisance ovarienne, dans le cas de délétions des portions terminales du bras long du chromosome X, semble être proportionnel à l'importance de la dimension de la délétion. La fonction gonadique est modérément altérée dans les délétions interstitielles, se traduisant par une IOP précédée de cycles irréguliers. Des cas de translocations entre le chromosome X et les autosomes ont été rapportés chez des femmes porteuses d'IOP [6]. La région Xq13-q26 joue un rôle majeur dans le fonctionnement de l'ovaire. La grande largeur de cette région rend peu probable l'hypothèse d'un gène unique dans la genèse de l'insuffisance ovarienne.

Cependant, les anomalies du caryotype sont retrouvées dans moins de 10 % des cas. Ainsi, dans la majorité des cas d'IOP, le résultat du caryotype est 46 XX.

2. UNE ANALYSE MOLÉCULAIRE À LA RECHERCHE D'UNE PRÉMUTATION DU GÈNE FMR1

Des anomalies du gène FMR1, *Fragile mental retardation*, situé en Xq27.3, ont été identifiées dans des cas d'IOP. Le syndrome de l'X fragile, encore appelé X-FRA, lié à la mutation de ce gène, représente la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire masculin, avec

un cas sur 1 000 à 1 500. Le gène muté est porteur d'une répétition anormale de triplets CGG. Chez le sujet atteint, le nombre de triplets est supérieur à 200. Chez le sujet prémuté, asymptomatique et transmetteur de la maladie, le nombre de triplets est compris entre 60 et 200. Chez le sujet sain, le nombre de triplets est inférieur à 50. Ces dernières années a été mise en évidence une association entre la prémutation X-FRA et l'insuffisance ovarienne prématurée. Il n'existe pas de corrélation parfaite entre le nombre de triplets et la présence de l'IOP. Cependant, la zone particulièrement à risque est située entre 80 et 100 triplets. Lorsque la prémutation est recherchée de façon systématique chez des patientes atteintes d'IOP sporadique, elle est retrouvée dans environ 3 % des cas [7]. Lorsque les femmes sont prémutées, il peut exister une fluctuation du fonctionnement ovarien. Il a été montré que ces femmes, même lorsqu'elles ont encore des cycles réguliers, ont un taux de FSH plus élevé, ce qui représente un témoin d'une insuffisance ovarienne débutante. Le mécanisme de l'association entre la prémutation et l'IOP n'est pas connu.

Pour faire le diagnostic de prémutation, une analyse moléculaire doit être demandée. Il est utile de demander systématiquement s'il existe des cas de retards mentaux dans la famille. La technique la plus utilisée en première intention est une technique de PCR qui va permettre d'évaluer le nombre de triplets CGG. Elle est complétée, si besoin, par une étude de Western Blot si seulement un seul allèle est détecté afin de s'assurer qu'un des deux allèles n'est pas délété en entier [8]. Même si la probabilité d'identifier une prémutation est rare, 3 % dans les cas sporadiques, 16 % dans les cas familiaux d'IOP, la recherche doit être effectuée en raison du conseil génétique, pour la patiente, en raison d'une fluctuation possible de l'insuffisance ovarienne et du risque de donner naissance à un enfant atteint du syndrome de l'X fragile. La deuxième raison est l'impact du conseil génétique au niveau familial.

3. ANALYSES GÉNÉTIQUES PARTICULIÈRES LORSQUE L'IOP APPARTIENT À UN SYNDROME

3.1. Le blépharophimosis

Le blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome (BPES) est une maladie génétique rare, de transmission autosomique

dominante. Elle associe un syndrome malformatif ophtalmique et une insuffisance ovarienne. Les malformations ophtalmiques comportent une réduction des fentes palpébrales (blépharophimosis), un ptosis et un épicanthus inverse. Il existe deux types de BPES, le BPES de type 1 qui associe les malformations ophtalmiques et une infertilité féminine, sans anomalie gonadique masculine, et le BPES de type 2 où seule l'anomalie ophtalmique est présente. Dans le BPES 1, l'insuffisance ovarienne est intermittente avec un tableau clinique de « résistance ovarienne aux gonadotrophines » [9]. Les études de ségrégation familiale de ce syndrome ont permis de cloner le gène impliqué, il s'agit du gène *FOXL2*. Il est localisé sur le chromosome 3q23 et code pour une protéine qui est un facteur de transcription. Cette protéine joue un rôle dans le maintien et le développement des follicules. Il existe une relativement bonne corrélation génotype phénotype. Des délétions et mutations non sens conduisant à la production d'une protéine tronquée ont été retrouvées chez des patients BPES type 1. À l'inverse, les mutations décrites chez les patients BPES type 2 sont des duplications responsables de la formation de protéines plus longues. Cependant cette concordance n'est pas parfaite, ce qui peut rendre le conseil génétique délicat [10]. Des mutations de *FOXL2* ont été recherchées chez des patientes avec IOP, en l'absence d'anomalie oculaire. L'identification de mutations reste exceptionnelle dans les cas d'IOP sporadique, sans anomalies oculaires [11].

3.2. Les polyendocrinopathies

Le rôle de l'auto-immunité dans la pathogénie de l'insuffisance ovarienne a été depuis longtemps suspecté du fait de l'association fréquente entre l'insuffisance ovarienne prématurée et d'autres maladies auto-immunes. Entre 10 et 30 % des patientes atteintes d'insuffisance ovarienne prématurée ont une maladie auto-immune associée, la plus fréquente étant l'hypothyroïdie. En dehors des polyendocrinopathies familiales, l'insuffisance ovarienne peut être associée à une myasthénie, un lupus, une polyarthrite rhumatoïde et à la maladie de Crohn. Il existe deux formes de polyendocrinopathie, la polyendocrinopathie de type I ou *autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy* (APECED) et la polyendocrinopathie de type II.

La polyendocrinopathie de type I est une maladie familiale rare dont la transmission est autosomique récessive. L'APECED, aussi fréquente chez l'homme que chez la femme, associe une candidose

cutanéomuqueuse chronique, de multiples endocrinopathies (hypoparathyroïdie, insuffisance surrénalienne, insuffisance ovarienne prématurée, diabète de type I, insuffisance antéhypophysaire, hypothyroïdie, hypophysite) et une atteinte ectodermique (alopécie, vitiligo, hypoplasie de l'émail dentaire, dystrophie unguéale) [12]. Les premières manifestations surviennent dans l'enfance, les autres atteintes apparaissent progressivement jusqu'à la cinquième décennie. L'insuffisance gonadique touche 60 % des femmes. Le gène de la polyendocrinopathie de type I, appelé *autoimmune regulator* (AIRE) est localisé sur le chromosome 21q22-3. La protéine AIRE est un facteur de transcription impliqué dans la tolérance immunitaire.

La polyendocrinopathie de type II est plus fréquente que celle de type I. Dans sa forme familiale, la transmission est autosomique dominante à pénétrance variable. Elle est fortement associée à certains allèles du complexe majeur d'histocompatibilité, notamment l'haplotype *human leukocyte antigen* (HLA) A1-B8-DR3-DQ2. Cette maladie débute le plus souvent à l'âge adulte et s'observe préférentiellement chez la femme. Elle associe plusieurs endocrinopathies : maladie d'Addison, diabète de type I, hypothyroïdie, insuffisance ovarienne prématurée et des maladies auto-immunes : maladie de Biermer, vitiligo... La chronologie des atteintes endocriniennes est variable avec parfois un délai de plus de 15 ans entre la première et la dernière atteinte [13]. La prévalence de l'insuffisance ovarienne, dans la polyendocrinopathie de type II (APS-2), est estimée à 10 %. Le ou les gènes impliqués dans cette pathologie n'ont pas encore été identifiés.

Les antigènes cibles, impliqués dans l'auto-immunité ovarienne, sont mal connus. Plusieurs enzymes ont été suspectés, la 17 α -hydroxylase (CYP17A), la 20-22 desmolase (CYP11AA), la 3 β -hydroxysteroid déshydrogénase (3 β HSD). Cependant, l'origine auto-immune d'une insuffisance ovarienne est difficile à démontrer en dehors d'un contexte familial auto-immun ou de l'association à une autre pathologie auto-immune, notamment l'hypothyroïdie ou l'insuffisance surrénalienne. En pratique courante, la recherche d'anticorps anti-ovaires n'est pas utile, tant du point de vue du diagnostic que du pronostic. La recherche de mutation du gène AIRE doit être réservée au contexte familial de polyendocrinopathie de type 1.

3.3. La galactosémie

La galactosémie est une maladie rare, autosomique récessive, secondaire à la mutation du gène de la galactose-1-phosphate

uridylyltransférase (GALT). Ce gène est localisé sur le chromosome 9p13. Le déficit enzymatique en GALT est responsable d'une accumulation intracellulaire dans différents tissus du galactose et de ses métabolites. La mise en route précoce d'un régime permet de diminuer les anomalies hépatiques, rénales et neurologiques mais pas l'atteinte ovarienne. Du fait de l'atteinte pluriviscérale survenant dans l'enfance, cette pathologie est le plus souvent dépistée précocement par les pédiatres. Plus de 65 % des femmes atteintes de cette maladie ont une aménorrhée primaire ou secondaire avant l'âge de 30 ans [14]. Le risque d'insuffisance ovarienne dans la galactosémie est plus important chez les femmes qui ont une activité enzymatique plus faible. Le mécanisme de l'atteinte ovarienne dans la galactosémie n'est pas connu, mais il est probable que l'accumulation de galactose dans l'ovaire entraîne une augmentation de l'atrésie folliculaire.

3.4. Le syndrome de Perrault

Il s'agit d'un syndrome rare associant une insuffisance ovarienne prématurée et une surdité de perception [15]. Les manifestations cliniques sont très variables ; en effet, ont également été décrits un retard de croissance et des anomalies neurologiques (retard mental, ataxie généralisée, dysmétrie, neuropathie). La transmission de la maladie est autosomique récessive. Le gène impliqué est peut-être localisé sur le chromosome 3 mais son identification reste inconnue.

3.5. Le syndrome d'ataxie télangiectasie

L'ataxie télangiectasie est une maladie autosomique récessive rare et grave. Le problème de l'insuffisance ovarienne n'est en général pas dominant. Les patientes atteintes de ce syndrome présentent également une insuffisance ovarienne prématurée avec des ovaires de petite taille, dépourvus de follicules primordiaux. Les manifestations cliniques de cette maladie sont variées et associent une dégénérescence neurologique progressive (ataxie cérébelleuse, choréo-athétose, dysfonctionnement oculomoteur...), des télangiectasies oculaires et cutanées, un déficit immunitaire, une sensibilité accrue aux radiations ionisantes et la survenue fréquente de lymphomes, dans 10 à 15 % des cas [16]. L'ataxie télangiectasie est une maladie d'évolution péjorative progressive entraînant le décès dans la seconde ou troisième décennie de la vie. Le gène de l'ataxie télangiectasie, *ATM*, est situé sur le

chromosome 11q22-23. Des mutations du gène *ATM* ont été détectées chez plus d'une centaine de patients. De rares cas de mutations de *NBS1* ont été impliqués dans des cas d'IOP [17].

3.6. Une IOP associée à des désordres du développement sexuel dans la famille

En 2009 a été décrite l'association au sein de la même famille d'IOP et de désordres de la différenciation sexuelle (DSD) [18]. L'IOP a été décrite chez les mères ou les sœurs des enfants atteints de DSD. Ces enfants XY présentaient des organes génitaux de type féminin. Un des individus a été diagnostiqué à l'adolescence devant une aménorrhée primaire. Tous les patients sont mutés pour le gène *SF1* avec une perte de fonction de ce facteur de transcription. La prévalence des mutations de *SF1* dans les cas sporadiques d'IOP reste à déterminer.

3.7. Une IOP due à une anomalie enzymatique

De rares cas de mutations enzymatiques ont été décrits dans des cas d'IOP. Une hypertension artérielle peut être associée à l'IOP en cas de mutation du gène de la 17 α -hydroxylase [19]. Il existe une aménorrhée primaire avec une hypertension et une hypokaliémie. La symptomatologie clinique du déficit en 17-20 desmolase est très similaire puisque le cytochrome P450c17 catalyse l'activité de la 17 α -hydroxylase et de la 17-20 desmolase. En cas d'insuffisance surrénalienne, une mutation de *STAR* protéine impliquée dans le transport du cholestérol a été impliquée dans de très rares cas d'IOP [20]. Dans les formes sévères, les stéroïdes surrénaliens et gonadiques ne sont pas du tout synthétisés et les patientes présentent une aménorrhée primaire avec absence de développement des caractères sexuels secondaires. Parmi les anomalies enzymatiques, de rares cas de mutations de l'aromatase ont été décrits. L'aromatase est l'enzyme qui permet la synthèse d'œstrogènes à partir des androgènes. Les patientes atteintes de ce déficit ont une aménorrhée primaire et de gros ovaires multikystiques.

4. LES GÈNES IMPLIQUÉS DANS DE RARES CAS D'IOP, EN DEHORS D'UN SYNDROME

Ces gènes sont rarement impliqués et leur recherche ne peut être faite de manière systématique chez toutes les patientes.

4.1. Mutation du récepteur de la FSH

Le premier cas de mutation inactivatrice du gène du récepteur de la FSH, la mutation Ala189Val, a été identifiée chez 22 patientes finlandaises présentant une IOP familiale [21]. Les patientes homozygotes pour la mutation Ala189Val ont une aménorrhée primaire avec des ovaires de taille subnormale et des follicules bloqués au stade préantral. La forte prévalence des mutations du récepteur de la FSH semble être une particularité propre à la Finlande. En effet, de rares cas ont été identifiés en France, soit chez une patiente en aménorrhée secondaire ou une aménorrhée primaire avec développement pubertaire normal [22]. D'autres cas de mutations de FSHR n'ont pas été retrouvés en Angleterre, aux États-Unis, au Japon et en Allemagne chez des patientes avec IOP.

4.2. Les gènes impliqués dans la folliculogénèse : GDF9, BMP15 et FIGLA

Les modèles animaux ont illustré en premier le rôle potentiel de ces facteurs en reproduction. En effet, les souris invalidées pour le gène GDF9 présentent une infertilité par blocage de la folliculogénèse à un stade très précoce. Il a été montré, chez la brebis de race Inverdale, une mutation du gène *BMP-15*. Si les brebis sont hétérozygotes pour la mutation, les brebis présentent une augmentation de l'ovulation ; si elles sont homozygotes pour la mutation, les brebis ont une insuffisance ovarienne prématurée par blocage de la croissance folliculaire. Dans l'espèce humaine, le premier cas de mutation de *BMP-15* a été décrit chez deux sœurs italiennes. Depuis, deux études ont évalué la présence d'anomalies de ces gènes chez des patientes avec IOP [23, 24]. Le gène BMP15 est situé sur le bras court du chromosome X. La difficulté est d'évaluer le rôle potentiel des modifications de séquence de ces protéines sur la folliculogénèse. En effet, la différence entre les

polymorphismes et les mutations est difficile à établir pour ces facteurs de croissance.

Les souris invalidées pour FIGLA ont des troubles de la croissance folliculaire, avec un blocage très précoce. Un cas a été décrit récemment dans l'espèce humaine [25]. Les gènes FOXO3 [26] et NOBOX [27] sont aussi impliqués dans la maturation folliculaire et dans quelques cas d'IOP.

4.3. Gènes impliqués dans de rares cas d'IOP dans l'espèce humaine : DIAPH2, Inhibin alpha

Le gène DIAPH2 a été décrit par le groupe de D. Toniolo, suite à une patiente présentant une translocation X, autosome. Le point de cassure sur le chromosome X passe par le gène DIAPH2, qui est un gène homologue d'un gène de drosophile, impliqué dans l'infertilité [28]. Cependant, aucun autre cas de mutation de DIAPH2 n'a été retrouvé dans plusieurs cohortes de patientes avec IOP.

Une analyse d'un autre cas d'une patiente avec une translocation a permis d'identifier récemment un nouveau gène PGRMC1 pour Progesterone receptor membrane component-1 [29]. Ce gène code pour une protéine impliquée dans l'activité antiapoptotique de la progestérone dans les cellules ovariennes.

5. LA RECHERCHE ET LE FUTUR

Les gènes candidats peuvent être issus de modèles animaux d'insuffisance ovarienne. À ce jour, plus de 50 modèles génétiques d'insuffisance ovarienne ont été décrits chez la souris. À titre d'exemple, les souris invalidées pour le gène de la connexine 37 présentent une infertilité par blocage de la folliculogénèse au stade de follicule secondaire. Les ovocytes n'atteignent pas la taille normale et ne peuvent poursuivre la méiose. Dans l'espèce humaine aucun cas de mutation de la connexine n'a été publié à ce jour.

Les études des rares cas de translocations X, autosome, devraient permettre de décrypter de nouveaux gènes dans les années à venir. En effet, le point de cassure de la translocation, sur l'X mais aussi sur l'autosome devrait permettre d'identifier de nouveaux gènes.

De plus, commencent à être publiées des études génétiques de type GWA (Genome Wide Association). Par cette stratégie, Kang *et al.* ont montré une association entre l'IOP et le gène PTHB1 (Parathyroid hormone-responsive B1) [30]. Par la même stratégie, Oldenburg *et al.* ont identifié dans une famille un locus de susceptibilité localisé en 5q14.1-q15 [31]. Le groupe de B. Fauser a identifié plus récemment par la même stratégie le gène ADAMS14, comme un potentiel gène d'IOP [32]. Des études de réplication sont en cours.

De plus, des recherches de variants du nombre de copies de gènes ou CNVs pour Copy number variants (CNVs) nous ont permis d'identifier 6 régions statistiquement différentes chez les femmes avec une IOP par rapport aux populations contrôles [33].

En résumé, il existe à ce jour plus de 20 gènes connus comme impliqués dans l'espèce humaine dans l'insuffisance ovarienne prématurée. En dehors d'un syndrome clinique particulier, de cas familiaux de retards mentaux et lorsque la patiente a un caryotype normal, il est encore difficile d'identifier l'étiologie à ce jour. Il serait très utile que des stratégies de screening des différents gènes candidats se développent dans un futur proche. En attendant, il est nécessaire de traiter les femmes avec un traitement hormonal substitutif et de les encourager à maintenir le traitement jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause. Les patientes avec IOP peuvent être adressées à un centre de référence si elles souhaitent une analyse génétique plus détaillée.

Bibliographie

- [1] Ginsberg J. What determines the age at the menopause? *Br Med J* 1991;302:1288-1289.
- [2] Christin-Maitre S, Braham R. General mechanisms of premature ovarian failure and clinical check-up *Gynecol Obstet Fertil* 2008; 36:857-61.
- [3] Protocole de l'HAS sur le syndrome de Turner ALD 31 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_632797/ald-n-31-syndrome-de-turner.
- [4] Borgström B, Hreinsson J, Rasmussen C, Sheikhi M, Fried G, Keros V, Fridström M, Hovatta O. Fertility preservation in girls with Turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:74-80.
- [5] Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Shinohara O, Yorifuji T, Nishi Y et al. Turner syndrome and Xp deletions: clinical and molecular studies in 47 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5498-5508.
- [6] Sala C, Arrigo G, Torri G, Martinazzi F, Riva P, Larriza L et al. Eleven X chromosome breakpoints associated with premature ovarian failure (POF) map to a 15-Mb Yac contig spanning Xq21. *Genomics* 1997;40:123-131.
- [7] Allingham-Hawkins D, Babul-Hirji R, Chitayat D, Holden J, Yang K, Lee C et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International collaborative POF in fragile study-preliminary data. *Am J Med Genet* 1999;83:322-325.
- [8] De Baere E, Copelli S, Caburet S, Laissue P, Beysen D, Christin-Maitre S, Bouchard P, Veitia R, Fellous M. Premature ovarian failure and forkhead transcription factor FOXL2: blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome and ovarian dysfunction. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;2:653-660.
- [9] Rousseau F, Heitz D, Biancanala V, Blumenfeld S, Kretz C, Boue J et al. Direct diagnosis by DNA analysis of the fragile X syndrome of mental retardation. *N Engl J Med* 1991;325:1673-1681.
- [10] Beysen D, De Paepe A, De Baere E. FOXL2 mutations and genomic rearrangements in BPES *Hum Mutat* 2009;30:158-69.
- [11] Laissue P, Lakhal B, Benayoun BA, Dipietromaria A, Braham R, Elghezal H, Philibert P, Saad A, Sultan C, Fellous M, Veitia RA. Functional evidence implicating FOXL2 in non-syndromic premature ovarian failure and in the regulation of the transcription factor OSR2. *J Med Genet* 2009;46:455-7.
- [12] Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990;322:1829-1836.
- [13] Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S, Artifoni A, Pedini B, Gavasso S et al. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol* 1993;39:35-43.
- [14] Guerrero N, Singh R, Manatunga A, Berry G, Steiner R, Elsas LN. Risk factors for premature ovarian failure in females with galactosemia. *J Pediatr* 2000;137:833-841.
- [15] Pallister PD, Opitz J. The Perrault syndrome: autosomal recessive ovarian dysgenesis with facultative, non-sex limited sensorineural deafness. *Am J Med Genet* 1979;4:239-246.
- [16] Boder E. Ataxia-telangiectasia: some historic, clinical and pathological observations. *Birth Defects* 1975;11:255-270.
- [17] Warcoin M, Lespinasse J, Despouy G, Dubois d'Enghien C, Laugé A, Portnoi MF, Christin-Maitre S, Stoppa-Lyonnet D, Stern MH. Fertility defects revealing germline biallelic nonsense NBN mutations. *Hum Mutat* 2009;30:424-30.
- [18] Lourenço D, Brauner R, Lin L, De Perdigo A, Weryha G, Muresan M, Boudjenah R, Guerra-Junior G, Maciel-Guerra AT, Achermann JC, McElreavey K, Bashamboo. Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:1200-10.
- [19] Rabinovici J, Blankstein J, Goldman B, Rudak E, Dor Y, Pariente D. In vitro fertilization and primary embryonic cleavage are possible in 17 alpha-hydroxylase deficiency despite extremely low intrafollicular 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:693-697.
- [20] Bose H, Sugawara T, Strass J, Miller W. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1996;335:1870-1878.

- [21] Aittomäki K, Herva R, Stenman U, Juntunen K, Ylostalo P, Hovatta O et al. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3722-3726.
- [22] Touraine P, Beau I, Gougeon A, Meduri G, Desroches A, Pichard C et al. New natural inactivating mutations of the follicle-stimulating hormone receptor: correlations between receptor function and phenotype. *Mol Endocrinol* 1999;13:1844-1854.
- [23] Laissue P, Christin-Maitre S, Touraine P, Kuttann F, Ritvos O, Aittomaki K, Bourcigaux N, Jacquesson L, Bouchard P, Frydman R, Dewailly D, Reyss AC, Jeffery L, Bachelot A, Massin N, Fellous M, Veitia RA. Mutation and sequence variants in GDF9 and BMP15 in patients with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol* 2005;154:739-44.
- [24] Di Pasquale E, Rossetti R, Marozzi A, Bodega B, Borgato S, Cavallo L, Einaudi S, Radetti G, Russo G, Sacco M, Wasniewska M, Cole T, Beck-Peccoz P, Nelson LM, Persani L. Identification of new variants of human BMP15 in a large cohort of women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;91:1976-9.
- [25] Zhao H, Chen ZJ, Qin Y, Shi Y, Wang S, Choi Y, Simpson JL, Rajkovic A. Transcription factor FIGLA is mutated in patients with premature ovarian failure. *Am J Hum Genet* 2008;82:1342-8.
- [26] Gallardo TD, John GB, Bradshaw K, Welt C, Reijo-Pera R, Vogt PH, Touraine P, Bione S, Toniolo D, Nelson LM, Zinn AR, Castrillon DH. Sequence variation at the juman FOXO3 locus: a study of premature ovarian failure and primary amenorrhea. *Hum Reprod* 2008;23:216-21.
- [27] Qin Y, Choi Y, Zhao H, Simpson JL, Chen ZJ, Rajkovic A. NOBOX homeobox mutation causes premature ovarian failure. *Am J Hum Genet* 2007;91:576-81.
- [28] Bione S, Sala C, Manzini C, Arrigo G, Zuffardi O, Banfi S et al. A human homologue of the drosophila melanogaster diaphanous gene is disrupted in a patient with premature ovarian failure: evidence for conserved function in oogenesis and implications for human sterility. *Am J Hum Genet* 1998;62:533-541.
- [29] Mansouri MR, Schuster J, Badhai J, Stattin EL, Losel R, Wehling M, Carlsson B, Hovatta O, Karlstrom PO, Golovleva I, Toniolo D, Bione S, Peluso J, Dahl N. Alterations in the expression, structure and function of progesterone receptor membrane component-1 (PGRMC1) in premature ovarian failure. *Hum Mol Genet* 2008;17:3776-83.
- [30] Kang H, Lee SK, Kim MH, Song J, Bae SJ, Kim NK, Lee SH, Kwack K. Parathyroid hormone-responsive B1 gene is associated with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2008;23:1457-65.
- [31] Oldenburg RA, van Dooren MF, de Graaf B, Simons E, Govaerts L, Swagemakers S, Verkerk JMH, Oostra BA, Bertoli-Avella AM. A genome wide linkage scan in a Dutch family identifies a premature ovarian failure susceptibility locus. *Hum Reprod* 2008;23:2835-41.
- [32] Knauff EA, Franke L, van Es MA, van den Berg LH, van der Schouw YT, Laven JS, Lambalk CB, Hoek A, Goverde AJ, Christin-Maitre S, Hsueh AJ, Wijmenga C, Fauser BC, Dutch POF Consortium. Genome wide association study in premature ovarian failure patients suggests ADAMS19 as a possible candidate gene. *Hum Reprod* 2009;24:2372.
- [33] Aboura A, Dupas C, Tachdjian G, Portnoi MF, Bourcigaux N, Dewailly D, Frydman R, Ronci-Chaix N, Fauser BCJM, Bouchard P, Christin-Maitre S. Copy number variants in premature ovarian failure patients. *J Clin Endocrinol Metab* in press 2009.