

# L'insuffisance ovarienne prématurée

**Auteurs : S. Christin-Maitre, M. Pasquier, B. Donadille, P. Bouchard**

EA1533 Génétique de la reproduction, Université Paris VI, Service d'Endocrinologie de la Reproduction, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, 75012 Paris.

Correspondance : [sophie.christin-maitre@sat.aphp.fr](mailto:sophie.christin-maitre@sat.aphp.fr)

**Editeur scientifique : Professeur Philippe Chanson**

**Date de création : Décembre 2006**

[Résumé](#)

[Définition](#)

[Epidémiologie](#)

[Description clinique](#)

[Physiopathologie](#)

[Etiologie](#)

[Diagnostic](#)

[Prise en charge](#)

[Conseil génétique](#)

[Pronostic](#)

[Questions non résolues, état de la recherche](#)

[Références](#)

## Résumé

*L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) se définit par une aménorrhée de plus de quatre mois avant l'âge de 40 ans avec un taux élevé de gonadotrophines (FSH supérieure à 40 UI/l) sur au moins deux prélèvements distincts, réalisés à quelques semaines d'intervalle. Sa prévalence est de 1/10 000 chez les femmes de moins de 20 ans, de 1/1 000 chez les femmes de moins de 30 ans et de 1 % chez les femmes de moins de 40 ans. Elle se manifeste cliniquement par un impubérisme et/ou une aménorrhée primaire ou secondaire. En dehors du syndrome de Turner, l'IOP reste idiopathique dans plus de 80% des cas. Les différentes étiologies identifiées sont : 1) iatrogènes secondaires à la chimiothérapie et/ou la radiothérapie 2) auto-immunes 3) virales 4) génétiques (RFSH, FOXL2, FRAXA, BMP15, GDF9, GALT, 17 hydroxylase...). La prise en charge des patientes a pour but d'éviter les complications cardiovasculaires et osseuses secondaires à l'hypoestrogénie. Elle fait appel au traitement hormonal substitutif avec une association de 17  $\beta$  estradiol et de progestérone ou à une pilule estroprogestative. La fertilité spontanée étant de 3 à 10 %, les patientes doivent être orientées vers des centres de don d'ovocytes. Les recherches en cours ont pour but d'identifier de nouveaux gènes candidats.*

## Mots-clés

Insuffisance ovarienne prématurée, ovaire, chromosome X, *FMR1*.

---

## Définition

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) (OMIM 311360 et 300511) se définit par une aménorrhée de plus de quatre mois survenant avant l'âge de 40 ans, avec un taux élevé de gonadotrophines (*Follicle Stimulating Hormone* (FSH) supérieure à 40 UI/l) sur au moins deux prélèvements distincts faits à quelques semaines d'intervalle [30]. Cette pathologie est aussi appelée « ménopause précoce » mais ce terme doit être évité pour deux raisons essentielles. La première est la différence d'évolution de l'insuffisance ovarienne qui, dans certains cas d'IOP

n'est pas définitive contrairement à la ménopause physiologique. La deuxième raison est liée à l'impact négatif sur le psychisme des jeunes patientes lors de l'annonce diagnostique du mot ménopause. En anglais, l'acronyme utilisé est POF pour *premature ovarian failure*.

## Epidémiologie

La ménopause physiologique secondaire à un épuisement du capital folliculaire survient en moyenne à l'âge de 51 ans dans les pays occidentaux. L'âge de la ménopause est déterminé par des facteurs génétiques [68,76] et modulé par des facteurs environnementaux, comme le tabac [49] et les hydrocarbures aromatiques polycycliques [48]. Chez 1 à 2 % des femmes, un blocage de la maturation folliculaire ou un épuisement folliculaire apparaît avant l'âge de 40 ans définissant l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP). Il est à noter que le chiffre de 40 a été déterminé de manière arbitraire suite à des analyses épidémiologiques. L'IOP atteint 1/10 000 chez les femmes de moins de 20 ans, 1/1 000 chez les femmes de moins de 30 ans et 1 % chez les femmes de moins de 40 ans [14]. Cette prévalence est stable d'après les dernières études épidémiologiques réalisées en Grande-Bretagne, en Italie, ou en France. Dans l'étude SWAN aux États-Unis les chinoises ou les japonaises ont moins d'IOP que les caucasiennes ou les africaines avec des taux respectifs de 0,5 %, 0,1 %, 1 et 1,4 % [45]. *La Progetto Menopausa Italia Study group* a montré qu'il n'existait pas de corrélation entre la survenue d'une IOP et l'âge des premières règles, le niveau d'éducation ou la prise de contraception orale [58].

## Description clinique

L'IOP se manifeste soit par un impubérisme avec absence de développement mammaire, soit par une aménorrhée primaire, une aménorrhée primo-secondaire ou secondaire. Les IOPs liées à une anomalie chromosomique se révèlent le plus souvent par une aménorrhée primaire. Pour la majorité des patientes, cette pathologie s'installe après plusieurs années de cycles menstruels réguliers, voire même après une fertilité normale. Il n'y a pas ou peu de symptômes qui précèdent l'installation d'une IOP : quelques patientes décrivent une oligoaménorrhée ou des métrorragies. 25 % des femmes ont une aménorrhée secondaire brutale, soit en *post-partum*, soit le plus souvent à l'arrêt de la contraception orale [38].

Les signes cliniques sont essentiellement liés à la carence estrogénique. Ils sont présents sous forme de bouffées de chaleur, d'une insomnie, d'une asthénie, d'une dyspareunie et de troubles de l'humeur. Leur intensité est très variable d'une patiente à l'autre. Il est à noter que l'aménorrhée primaire ne s'accompagne pas de symptômes d'hypoestrogénie. Au contraire, une castration bilatérale s'accompagne de signes intenses d'hypoestrogénie [33]. Dans certains cas d'IOP, il existe une fluctuation de la fonction ovarienne avec reprise spontanée des cycles pour une durée variable avant l'arrêt définitif de la fonction ovarienne.

## Physiopathologie

L'IOP peut s'expliquer par trois mécanismes : une anomalie de la formation du *pool* de follicules, un blocage de la maturation folliculaire ou un épuisement anormalement rapide du stock folliculaire. Il est nécessaire de rappeler que l'ovaire contient un stock d'ovocytes présent dès la vie intra-utérine. Ces ovocytes sont soumis à un phénomène d'apoptose [25]. Le nombre maximal d'ovocytes est obtenu à 20 semaines de vie intra-utérine et il est d'environ 6 millions. À la naissance, le nombre d'ovocytes est de 1 à 2 millions et de 400 000 à la puberté. La déplétion folliculaire s'accélère vers l'âge de 37 ans et la ménopause survient lorsque le nombre de follicules est inférieur à 1 000.

## Etiologie (Tableau I)

À ce jour, plus de 80 % des cas d'IOP restent « idiopathiques » [30]. Les étiologies les plus connues sont les causes auto-immunes, iatrogènes, virales et/ou génétiques.

### 1 - Origine auto-immune

L'origine auto-immune de l'IOP a été suspectée vers la fin des années 60 suite à l'observation de nombreux cas d'IOP chez des patientes avec une insuffisance surrénalienne auto-immune. Depuis, il est connu que l'IOP est souvent associée à d'autres pathologies endocrines auto-immunes comme la maladie de Basedow, le diabète de type 1 et l'APS (*Autoimmune Polyendocrinopathy Syndrome*). Le syndrome APECED (*autoimmune poly-endocrine candidiasis ectodermal dystrophy*) également appelé APS 1 associe une candidose cutanéomuqueuse, une hypoparathyroïdie et une maladie d'Addison. Il peut également s'accompagner d'une hypothyroïdie, d'un diabète de type I et d'une IOP. L'insuffisance ovarienne se retrouve dans 60 % des cas d'APECED [2]. Ce syndrome est dû à une mutation du gène *AIRE* codant pour un facteur de régulation [55]. Ce gène est situé sur le chromosome 21, en 21q22.3. Plus de 40 mutations de ce gène sont connues à ce jour. Ce syndrome est particulièrement fréquent chez les patientes juives, ou iraniennes. Il existe le plus souvent un contexte familial. L'IOP en dehors du contexte d'APS, peut également être associée à certaines maladies auto-immunes, comme le lupus, la myasthénie, la maladie de Crohn ou la polyarthrite rhumatoïde. Dans certains cas d'IOP sans pathologie auto-immune associée, des anticorps dirigés contre les ovaires ont été mis en évidence [26], mais leur rôle est encore incertain. Certaines biopsies ovariennes ont montré un infiltrat inflammatoire responsable d'une ovarite lymphocytaire. Cependant, cette inflammation est rarement présente en l'absence d'auto-immunité surrénalienne. L'état fibreux des ovaires des patientes en insuffisance ovarienne isolée pourrait être l'aboutissement d'un processus auto-immun mais cette hypothèse reste difficile à prouver.

### 2 - Causes iatrogènes

La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent induire une altération ovarienne définitive, par une augmentation du processus d'apoptose. Le risque dépend du type de molécule utilisée, de la dose et de la durée de traitement. Les agents alkylants sont les molécules les plus toxiques. L'âge de la patiente au moment du traitement est un facteur pronostic. Plus le traitement est administré chez une enfant jeune, plus la toxicité est faible. Le risque de IOP est élevé après l'âge de 30 ans [28]. L'irradiation corps entier avant greffe de moëlle induit un effet délétère sur la fonction ovarienne. Une dose  $\leq 10$  Gray, en une seule dose, avant la puberté, induit une insuffisance ovarienne dans 55 à 80 % des cas [74]. Les doses fractionnées sont moins toxiques, mais une dose supérieure à 15 Gray donne une IOP dans la majorité des cas. L'ovariectomie bilatérale est une étiologie exceptionnelle chez la femme de moins de 40 ans.

### 3 - Causes virales

Quelques cas d'IOP apparus après un épisode viral ont été rapportés. Le lien de cause à effet est difficile à affirmer dans la plupart des cas, en dehors des ovarites secondaires aux oreillons qui concernent 2 à 8 % des femmes ayant déclaré la maladie [79]. Le mécanisme exact expliquant l'atteinte ovarienne n'est pas élucidé. Il est probable que certains cas d'IOP idiopathiques puissent relever d'une ovarite virale.

**Tableau I**  
**Étiologies des insuffisances ovariennes prématurées (IOP) et fréquence de ces pathologies dans la population générale.**

	<i>Étiologie</i>	<i>Fréquence</i>
Auto-immune	Syndrome APECED	< 1/25 000
	Polyendocrinopathie de type II IOP avec maladie autoimmune	?
Toxique-latrogène	Chimiothérapie	
	Radiothérapie	
	Ovariectomie bilatérale	
	Tabac ?	
Virale	Oreillons ?	
Génétiques		
<i>Chromosome X</i>	Syndrome de Turner	1/2 500
	Triple X	1/900
	Délétions du chromosome X	
	Translocation X, autosome	
	FRAXA	1/590
	Gène <i>BMP15</i>	< 10 cas
<i>Autosomes</i>	Mutation du récepteur de la FSH	< 10 cas
	Mutation de FSH $\beta$	< 10 cas
	Syndrome APECED	< 1/25 000
	Blépharophimosis (BPES) Gène <i>FOXL2</i>	?
	Ataxie-télangiectasie	1/40 000
	Galactosémie	1/20 000-1/30 000
	Syndrome de Perrault	?
	Gène de l' <i>aromatase</i>	< 10 cas
	Gène <i>17 <math>\alpha</math> hydroxylase, 17-20 desmolase</i>	
	Gène STAR	< 10 cas
Gène <i>inhibine alpha</i>	< 10 cas	
Gène <i>GDF9</i>	< 10 cas	

*APECED* : Autoimmune PolyEndocrinopathy Ectodermal Dystrophy ; *GDF9* : Growth Differenciation Factor 9.

#### 4 - Causes génétiques

Ces dix dernières années ont été marquées par une augmentation de la connaissance des étiologies génétiques. Il est maintenant établi que l'âge de la ménopause physiologique a une composante génétique. Un premier argument est qu'il existe un lien étroit entre l'âge de la ménopause d'une mère et de ses filles [15]. Un deuxième est basé sur des études chez des jumelles. La part génétique dans l'âge de survenue de la ménopause a été évaluée dans ces familles entre 60 et 70 % selon les études [19]. Une dernière étude hollandaise a établi une liaison génétique entre l'âge de la ménopause et le chromosome X (41).

L'importance de la génétique dans l'IOP est soutenue par la prévalence des cas familiaux qui serait de 5 à 15 % selon les études [13]. Certaines études épidémiologiques ont même retrouvé jusqu'à 30 % de cas familiaux d'IOP [16]. Parmi les causes génétiques, on distingue les causes liées aux autosomes et celles liées au chromosome X.

#### Gènes situés sur les autosomes

##### Mutation du récepteur de la FSH

La FSH a un rôle prépondérant dans le recrutement et la croissance folliculaire. Aittomaki *et al.* ont découvert en 1995, une mutation faux-sens du récepteur de la FSH (FSHR) dans six familles finlandaises [4]. La biopsie ovarienne de ces patientes a montré la présence de follicules primordiaux mais en nombre réduit avec un blocage de la croissance folliculaire au stade préantral précoce [3]. Le gène est situé sur le chromosome 2p21-p16. Plusieurs cas de mutations « perte de fonction » du récepteur de la FSH ont, depuis été décrites. Un défaut complet de fonction du récepteur a été identifié dans un cas de retard pubertaire avec aménorrhée primaire et des ovaires hypoplasiques [50]. Un autre phénotype est une aménorrhée primaire ou secondaire avec des ovaires de taille normale et des follicules à l'échographie [34]. Cette pathologie reste cependant exceptionnelle. Certains cas de mutation de la FSH  $\beta$  ont été décrits chez des patientes avec une IOP mais dans ces cas, le taux de LH est élevé avec un taux de FSH nul [9].

##### Syndrome de Blépharophimosis - Ptosis - Epicanthus Inversus

Il existe deux types de syndrome de *blépharophimosis-ptosis-epicanthus inversus* (BPES) : le BPES I qui associe des anomalies des paupières à une insuffisance ovarienne, et le type II qui se caractérise par une anomalie isolée des paupières. La transmission est autosomique dominante. Cette pathologie a été liée à la région 3q22-q23 du chromosome 3 [6]. La première mutation du facteur de transcription *FOXL2* a été mise en évidence en 2001 [17]. Depuis, de nombreux cas de mutation de *FOXL2* ont été mis en évidence [18]. Ce facteur est impliqué dans les premiers stades de la folliculogénèse.

##### Syndrome APECED

Le syndrome APECED (*autoimmune polyendocrine can-didiasis ectodermal dystrophy*) est une étiologie évoquée dans le paragraphe sur l'autoimmunité [55].

##### Ataxie - télangiectasie

L'ataxie-télangiectasie (AT) est une maladie autosomique récessive rare qui se manifeste classiquement par une dégénérescence cérébelleuse, des troubles oculomoteurs, une immunodéficience avec prédisposition accrue aux cancers. Elle s'accompagne d'une hypoplasie ovarienne avec réduction du nombre de cellules germinales mais l'insuffisance ovarienne n'est jamais au centre du tableau clinique. Cette pathologie est due à une mutation du gène *ATM* situé sur le chromosome 11q22-23 qui code pour une protéine impliquée dans la réparation des cassures de l'ADN.

##### Galactosémie

La galactosémie est classiquement la conséquence d'un déficit enzymatique de la galactose-1-phosphate uridylyltransférase (GALT). Le gène de cette enzyme est situé sur le chromosome 9p13. Cette maladie autosomique récessive rare, est responsable dans sa forme complète d'un retard mental, d'une cataracte précoce, d'hypoglycémies, d'insuffisances rénale et hépatocellulaire. L'IOP est classique chez les patientes atteintes (60 à 70 % des cas) [78] alors

que les hommes atteints ont une fonction gonadique normale. Les lésions s'expliqueraient principalement par la toxicité due à l'accumulation de galactose ou de ses métabolites [27]. Le diagnostic est établi le plus souvent dans l'enfance par les pédiatres. Il repose sur une élévation du taux plasmatique de galactose, du taux de galactose 1-phosphate érythrocytaire, du taux de galactitol et de galactonate.

#### Syndrome de Perrault

Ce syndrome associe une surdité congénitale à une dysgénésie gonadique avec une petite taille. Le mode de transmission est autosomique récessif. L'origine génétique est encore indéterminée [51].

#### Mutations du gène de l'aromatase et autres déficits enzymatiques

Quelques rares cas de mutations de l'aromatase ont été décrits. Les patientes ont une aménorrhée primaire [52].

D'autres déficits enzymatiques peuvent être responsables d'IOP comme les déficits en cholestérol desmolase, 17  hydroxylase et 17-20 desmolase. Ces enzymes sont nécessaires à la synthèse d' estradiol. Ainsi, leur déficit entraîne une aménorrhée et une absence de développement des caractères sexuels secondaires malgré la présence de follicules. De même, la mutation de la protéine StAR est responsable d'une hyperplasie lipoïdique surr enalienn e congénitale [11] qui se manifeste dans l'enfance par un syndrome de perte de sel. Le phénotype classique est une aménorrhée hypergonadotrophique avec impubérisme.

#### Mutation du gène de l'inhibine alpha

Les cas d'IOP seraient plus fréquemment associ es à une mutation du gène de l'inhibine alpha [64] ou à un poly-morphisme de son promoteur [32]. Cependant, une équipe d'Argentine vient de remettre en question le rôle de l'inhibine alpha dans les IOPs [69].

#### Gène GDF9

GDF9 ou *Growth differentiation factor 9* est un facteur de transcription synth etis e par l'ovocyte. Les souris GDF9 -/- sont infertiles par blocage de la maturation folliculaire. Plusieurs cas de variants de GDF9 viennent d'être décrits dans l'espèce humaine [22, 43], dans des cas d'aménorrhée primaire ou secondaire. Il est encore difficile d'affirmer si ces variants sont des polymorphismes ou des mutations car l'étude fonctionnelle est difficile à réaliser.

#### Causes génétiques liées à l'X

Le chromosome X est impliqu e dans l'insuffisance ovarienne du syndrome de Turner mais aussi dans des cas sporadiques d'IOP.

#### Syndrome de Turner

Le cas d'IOP li e à l'X le plus fréquent est le syndrome de Turner qui se définit par une monosomie X (45, X) qui peut être complète ou partielle. Ce syndrome atteint environ 1 fille sur 2 500. La variabilité phénotypique est importante mais le tableau classique associe une petite taille, une dysgénésie gonadique avec des ovaires en « bandelettes fibreuses » et un syndrome malformatif (lymphoédème, pterygium colli, implantation basse des cheveux, cubitus valgus, n evi, coarctation aortique, malformations rénales). Dans certains cas, le tableau est incomplet avec présence d'une puberté spontanée voire exceptionnellement une grossesse spontanée [71]. Cependant, les patientes présentent le plus souvent une aménorrhée primaire. L'IOP s'explique par une atrésie accélérée des ovocytes pendant le troisième trimestre intra-utérin, alors que le f etus a des ovaires normaux au 5e mois de vie intra-utérine [67]. La moitié des



patientes avec un syndrome de Turner, ont une monosomie X, 5 à 10 % ont un isochromosome X, et les 40 à 45 % restant ont une forme mosaïque X/XX associée à des anomalies de l'autre X [71]. Les anomalies les plus fréquentes sont les délétions du bras court (46, X del (Xp)). Les autres anomalies ont en commun une perte partielle ou complète d'un bras court de l'X. Le syndrome de Turner est le résultat d'une haploinsuffisance de gènes appelés « gènes anti-Turner » [80]. Ces gènes ont besoin d'être en double dose (un sur le chromosome X actif, l'autre sur l'X inactif) pour instaurer un développement ovarien normal. L'origine de l'atrésie folliculaire peut être l'absence d'appariement des chromosomes X à la méiose ou l'haploinsuffisance des gènes portés par l'X. Les études cytogénétiques ont permis de relier l'insuffisance ovarienne des syndromes de Turner à une région critique en Xp11.2-p22.1. Tous les gènes de cette région semblent échapper à l'inactivation de l'X et se retrouvent sur le chromosome Y [60].

#### X en anneau

Il existe un groupe particulier de mosaïques avec un X en anneau, associées à une lignée cellulaire 45, X, qui se présente avec un phénotype plus sévère que le syndrome de Turner, en particulier un retard mental.

#### Triple X

La trisomie X est fréquente, elle concerne 1 fille sur 900 à la naissance. Les formes mosaïques sont rares. Cliniquement, les filles atteintes ont une puberté et une fertilité normales mais quelques cas d'IOP ont été décrits [35]. De même, Rooman *et al.* ont rapporté l'existence de femmes au caryotype 48, XXXX avec une insuffisance ovarienne [62].

#### Délétions de l'X

Les délétions situées sur le bras court de l'X conduisent à un syndrome de Turner. En revanche, les délétions partielles du bras long de l'X (Xq-) sont en général associées à une insuffisance ovarienne isolée [47]. La région Xq13-q25 est souvent le siège de délétions associées à une IOP [66].

#### Translocations de l'X

Les translocations X-autosome équilibrées sont associées à l'IOP. Elles sont moins fréquentes que les délétions [73]. Les translocations X-autosome s'accompagnant d'IOP ont permis de localiser des points de cassure critiques et deux régions indispensables à une fonction ovarienne normale. Il s'agit de la région Xq26-q28 appelée également *POF1* [72] et de la région Xq13.3-q21.1, appelée *POF2* [57,63]. Elles sont séparées par une courte région en Xq22. Ces deux régions seraient donc porteuses de gènes impliqués dans le développement ovarien.

Un de ces gènes candidats est le gène *DIAPH2*, situé en Xq22. Cet homologue du gène *dia* est responsable d'infertilité chez la drosophile [10]. Ce gène a été retrouvé interrompu dans un cas familial d'IOP avec une translocation X ; autosome (X ; 12). La protéine codée par ce gène appartient à la famille des protéines FH1/FH2 (Formin *Homology* 1 et 2). Cependant, une étude plus récente n'a pas mis en évidence d'autres cas impliquant *DIAPH2* [61].

Un autre gène candidat est le gène *XPNPEP2* (*X-propylaminopeptidase 2*), identifié par Prueitt *et al.* chez 9 patientes ayant une translocation Xq et une IOP [59]. Il est situé en Xq25. Il code pour une enzyme dont le substrat est inconnu.

Un autre gène candidat est le gène *ZFX* (*X-linked zincfactor gene*), situé en Xq22.2-p21.3, qui code pour un facteur de transcription en doigt de zinc d'expression ubiquitaire mais de fonction indéterminée. Ce gène est l'homologue du gène *ZFY* qui a un rôle clé dans la détermination du sexe masculin. Les souris présentant une mutation de ce gène voient leur nombre de cellules germinales diminuer d'où l'hypothèse du rôle de *ZFX* dans l'IOP [46].

D'autres gènes du chromosome X sont encore à l'étude, comme les gènes *FSHPRH1*, *XIST*, *WT1* et *DFFRX*.

#### Gène *FMR1*

Un des gènes de l'X le plus connu pour être responsable d'IOP, à ce jour, est le gène *FMR1* (*Fragile site Mental Retardation gene 1*) ou *FRAXA*, associé au syndrome de l'X fragile qui est une maladie dominante liée à l'X chez le garçon. Chez la fille, le phénotype dépend du phénomène d'inactivation du chromosome X, soit l'X muté soit l'X normal. Ce gène est situé en Xq27.3, en dehors des régions critiques *POF1* et *POF2*. Son premier exon est constitué normalement de moins de 60 triplets de nucléotides (CGG). Une prémutation *FRAXA* se définit par un nombre de répétitions (CGG) entre 60 et 200, alors qu'une mutation comporte plus de 200 répétitions (CGG). Une mutation s'accompagne d'une absence de transcription du gène aboutissant à un retard mental chez les enfants atteints, le plus souvent des garçons. 13 % des formes familiales d'IOP et 5 % des cas sporadiques auraient une prémutation *FRAXA* alors que la prévalence de la mutation dans la population générale est de 1/590 [12]. Les résultats d'une étude internationale chez 760 femmes appartenant à des familles d'X fragile a montré que 16 % des 395 femmes porteuses de la prémutation étaient atteintes d'IOP, alors qu'aucune ne l'était chez les 238 porteuses de mutation complète et une seule l'était dans le groupe contrôle [5].

Un autre site de fragilité a été identifié chez des patients ayant les modifications génétiques du syndrome d'X fragile mais chez qui la recherche de la mutation *FMR1* s'est avérée négative. Ce site est appelé *FRAXE* et se situe en Xq28 [70]. Le gène qui lui est associé est *FMR2*. Il n'a pas été retrouvé d'association entre l'existence d'une prémutation de *FMR2* et la présence d'une insuffisance ovarienne [54]. En revanche, 1,5 % des IOP seraient porteuses de micro délétions en *FMR2* contre 0,04 % de la population générale [52].

#### Gène *BMP15*

Le dernier gène identifié dans les IOPs est un facteur de transcription, appelé *BMP15*. La mutation de ce facteur à l'état homozygote est responsable d'infertilité chez les brebis mutées [29]. Le gène codant pour *BMP15* est situé en Xq11.2 [24]. Une mutation hétérozygote de *BMP15* a été découverte chez deux sœurs atteintes d'IOP dont le père était porteur hétérozygote et dont la mère avait l'allèle sauvage [20]. Plus récemment, plusieurs cas de variants de *BMP15* ont été identifiés dans des cas d'IOP avec aménorrhée secondaire [43]. La fréquence des variants va de moins de 0,5 % à 4,2 % selon les deux populations étudiées [21, 43].

## Diagnostic

Le diagnostic positif repose sur la clinique, avec une aménorrhée d'au moins quatre mois et la répétition de deux dosages de FSH à un mois d'intervalle. Son taux doit être classiquement supérieur à 40 UI/L. Cependant, dans la majorité des études internationales, le chiffre de 20 UI/L est actuellement retenu. L'élévation de la FSH est associée à un taux bas d'estradiol.

L'échographie pelvienne peut mettre en évidence une dysgénésie gonadique comme dans le syndrome de Turner où les ovaires sont réduits à de simples bandelettes fibreuses. En pratique, l'échographie pelvienne ne permet pas d'affirmer le diagnostic d'IOP. En effet dans beaucoup de cas, elle est faussement rassurante suite à la mise en évidence de follicules. Elle peut même identifier des cicatrices de corps jaune. L'échographie permet cependant de visualiser l'utérus et d'apprécier l'épaisseur de l'endomètre, bon reflet de l'imprégnation estrogénique.

La biopsie ovarienne est un acte inutile pour établir le diagnostic d'IOP car cet examen ne possède pas de valeur prédictive du fonctionnement ovarien. Son résultat est sans bénéfice direct pour la patiente car il ne permet pas à l'heure actuelle une modification thérapeutique.



Le diagnostic étiologique repose sur un interrogatoire précis. Il recherchera :

- des antécédents personnels de chirurgie, de chimiothérapie ou de radiothérapie afin d'éliminer une origine iatrogène ;
- des cas de retard mental chez les garçons de la famille ;
- un antécédent de chirurgie des paupières dans l'enfance dans le cadre d'un blépharophimosis ;
- des antécédents familiaux de maladie auto-immune.

L'examen clinique recherchera des signes d'auto immunité, la présence d'une thyroïdite ou d'une maladie d'Addison associée, un vitiligo ou une candidose cutanée. Une surdité est en faveur d'un syndrome de Perrault [51]. Certains éléments phénotypiques peuvent orienter d'emblée vers le diagnostic de Turner, mais, le plus souvent, l'examen clinique est strictement normal.

Parmi les examens complémentaires, le caryotype doit être systématiquement réalisé dans le bilan d'une IOP. Il peut mettre en évidence une mosaïque X/XX, une délétion ou une translocation X-autosome ou la présence d'un chromosome Y. En cas de chromosome Y, il est nécessaire de réaliser une gonadectomie bilatérale en raison du risque de gonadoblastome.

La recherche de prémutation *FMR1* est conseillée, en particulier dans les cas familiaux d'IOP, car les enfants de ces patientes ont un risque de présenter un retard mental. Un dosage de TSH ainsi qu'une glycémie sont conseillés en raison de la fréquence de l'association de l'IOP au diabète et aux thyroïdites. Il est à noter que la recherche d'auto anticorps anti ovariens n'a pas de valeur prédictive sur une étiologie auto-immune.

Un prélèvement d'ADN peut être réalisé à des visées de recherche de gènes candidats, dans le cadre de protocoles de recherche.

## Prise en charge

L'annonce du diagnostic d'IOP est très délicate et doit s'accompagner d'un soutien psychologique (31). De plus, cette pathologie soulève essentiellement deux problèmes : celui de la carence hormonale estrogénique et celui de la prise en charge de l'infertilité.

### 1 - THS

Contrairement au traitement hormonal de la ménopause, qui prolonge la durée d'exposition des femmes aux oestrogènes, le traitement hormonal des patientes en insuffisance ovarienne est réellement un traitement substitutif car il compense une hypoestrogénie et ses effets néfastes à long terme. En effet, le risque d'ostéoporose est élevé chez ces femmes : plus de 2/3 ont une ostéo-densitométrie pathologique à 1 an et demi du diagnostic [7]. Ces données ont été confirmées récemment [77].

En pratique, il est souhaitable de proposer un traitement hormonal substitutif avec une association de 17 $\beta$  estradiol et de progestérone ou une pilule oestroprogestative. Il est nécessaire de rappeler aux patientes que le risque de grossesse spontané n'est pas nul. La voie d'administration de l'estradiol peut être orale, transcutanée, dermique, et doit être discutée avec la patiente. L'administration du progestatif peut se faire de façon continue ou séquentielle (10 à 14 jours par mois). Le traitement séquentiel permet de conserver des hémorragies de privation : il est donc préférable au schéma continu sur le plan psychologique chez les patientes les plus jeunes. Il est important d'éduquer les patientes pour les motiver vis-à-vis du traitement. L'impact du traitement sur le risque de cancer du sein ou sur le risque cardiovasculaire chez les patientes avec IOP, n'a pas été évalué à ce jour dans une étude prospective. Kalantaridou *et al.* ont suggéré récemment l'utilisation de testostérone transdermique en plus du traitement

estroprogestatif chez les femmes jeunes [37], pour compenser un déficit androgénique du à l'IOP.

## 2 - Prise en charge de l'hypofertilité

Une grossesse spontanée peut survenir chez 3 à 10 % des patientes, selon les études. Le taux d'avortement spontané est le même que celui de la population générale. Les patientes en aménorrhée primaire ont cependant très peu de chance de grossesse. La substitution œstrogénique favorise la grossesse chez les patientes en aménorrhée secondaire [42,44]. Les tentatives de stimulation ovarienne (par gonadotrophines ou citrate de clomifène) avec ou sans fécondation in vitro n'ont pas montré de taux de grossesse différents par rapport aux patientes non traitées. Les agonistes du GnRH, le danazol ou les antagonistes du GnRH se sont révélés inefficaces [40]. De même, l'utilisation de corticoïdes dans les cas d'IOP supposés être d'origine auto immune n'a pas fait la preuve de son efficacité dans des études prospectives contrôlées alors que les données empiriques suggéraient un bénéfice de leur prescription. De nombreuses complications liées à leur utilisation ont, en revanche, été rapportées.

La seule thérapeutique pour l'infertilité est à l'heure actuelle, le don d'ovocytes. Les chances de succès de cette technique sont très bonnes (environ 30 % par transfert) quelque soit l'âge de la receveuse [1]. Les patientes doivent ainsi être orientées rapidement dans un centre de don d'ovocytes en cas de désir de fertilité car le délai moyen entre l'inscription et le don est de 2 ans. Il faut souligner que les patientes avec un syndrome de Turner doivent être évaluées sur le plan cardiologique avant la prise en charge par un centre de don d'ovocytes, en raison du taux élevé de malformations cardiaques et de dissection aortique.

## Conseil génétique

En cas de découverte d'une IOP chez une patiente, il est nécessaire de prescrire un caryotype et de rechercher une prémutation du gène *FMR1*. La présence de follicules peut orienter vers une anomalie de gènes impliqués dans la croissance folliculaire.

La présence d'un caryotype anormal impliquant le chromosome X pourra être le point de départ d'une enquête familiale qui permettra de dépister des anomalies chez des femmes de la famille avant que ne s'installe l'IOP. Cependant l'âge de survenue de l'IOP n'est pas prévisible en fonction de l'anomalie du caryotype. Le conseil de ne pas tarder pour débiter une grossesse peut être proposé, en fonction des situations.

Dans le cas de découverte d'une prémutation *FMR1* un conseil génétique est recommandé en raison des risques d'avoir un retard mental chez les garçons. De plus, le conseil génétique doit être étendu, si possible, aux autres femmes de la famille pour expliquer le risque de transmission de la maladie et de retard mental chez les garçons.

## Pronostic

Il est classique de rapporter un risque élevé de mort prématurée chez les patientes avec IOP, en rapport avec un risque cardiovasculaire augmenté [39]. Il est cependant nécessaire de distinguer les patientes avec un syndrome de Turner qui ont un taux de malformations cardiaques et aortiques supérieur à celui des patientes avec un caryotype XX [72]. Les deux risques majeurs de l'hypo-estrogénie secondaire à l'IOP, sont le risque cardiovasculaire et le risque osseux. Si la patiente est substituée, ces risques devraient être évités. Cependant, peu d'études ont évalué de manière prospective les effets du traitement estrogénique sur le risque cardiovasculaire chez les patientes avec IOP. Beaucoup d'arguments plaident pour un effet bénéfique, en particulier vasodilatateur, des oestrogènes sur les artères de femmes jeunes [39].

Un suivi annuel est nécessaire sur le plan endocrinologique et gynécologique pour apprécier la tolérance et le retentissement des traitements, en particulier sur le plan mammaire et osseux. À l'heure actuelle il est conseillé de poursuivre les traitements hormonaux jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause, c'est à dire aux alentours de 50 ans.

### Questions non résolues, état de la recherche

Parmi les questions non résolues, les étiologies des IOP restent inconnues à ce jour dans un trop grand nombre de cas. Des études de gènes candidats à partir de modèles animaux et des recherches sur les cas familiaux, en particulier basées sur la recherche de liaison génétique sont en cours. Des études utilisant les techniques de microarrays ont débuté pour identifier de nouveaux gènes impliqués dans cette pathologie.

De plus, dans la prise en charge de la fertilité se pose le problème d'une éventuelle congélation d'ovaire chez des patientes avec un syndrome de Turner ou devant subir un traitement de chimiothérapie et/ou de radiothérapie. Cependant lorsque se manifestent l'altération des cycles et la montée de la FSH chez les patientes avec un diagnostic d'IOP, le stock folliculaire est déjà compromis. Il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueur prédictif de la survenue d'une insuffisance ovarienne. En effet, les taux d'AMH (Hormone antimullérienne) sont déjà bas lorsque l'IOP est diagnostiquée. Une congélation doit se discuter avant un traitement responsable d'une toxicité ovarienne certaine. La congélation de fragments de tissu ovarien et l'utilisation de ces fragments en FIV ou en auto transplantation a permis d'obtenir de rares cas de grossesse [23,56,65]. Cet espoir pour restaurer la fertilité des patientes atteintes d'IOP pose de nombreux problèmes éthiques.

D'autre part, le concept de non renouvellement des cellules souches germinales a été récemment remis en question grâce à l'observation d'une activité mitotique au niveau des cellules germinales de souris après la naissance [36]. Ces données restent à confirmer par d'autres groupes de recherche mais elles pourraient modifier l'approche et la prise en charge future des IOPs.

### Remerciements

PHRC AOR1066, de la Direction de la Recherche Clinique, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris.

### Références

1. Abdalla HI, Baber RJ, Kirkland A, Leonard T, Studd JW. Pregnancy in women with premature ovarian failure using tubal and intra uterine transfer of cryopreserved zygotes. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1071-5.
2. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermaldystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990;322:1829-36.
3. Aittomaki K, Herva R, Stenman UH, *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;81:3722-6.
4. Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, *et al.* Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hyper-gonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995;82:959-68

5. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, *et al.* FragileX premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study-preliminary data. *Am J Med Genet* 1999;83:322-5.
6. Amati P, Gasparini P, Zlotogora J, *et al.* A gene for premature ovarian failure associated with eye lid malformation maps to chromosome 3q22-q23. *Am J Hum Genet* 1996;58:1089-92.
7. Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, Defensor RA, Nel-son LM. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1998;91:12-5.
8. Beau I, Touraine P, Meduri G, Gougeon A, Desroches A, *et al.* A novel phenotype related to partial loss of function mutations of the FSH receptor. *J Clin Invest* 1998;102:1352-9.
9. Berger K, Souza H, Brito VN, d'Alva CB, Mendonca BB, Latro-nico AC. Clinical and hormonal features of selective follicle-stimulating hormone (FSH) deficiency due to FSH beta-subunit gene mutations in both sexes. *Fertil Steril* 2005;83:466-70.
10. Bione S, Sala C, Manzini C, *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;62:533-41.
11. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipid adrenal hyperplasia. International Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia Consortium. *N Engl J Med* 1996;335:1870-8.
12. Conway GS, Payne NN, Webb J, Murray A, Jacobs PA. Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1998;13:1184-7.
13. Conway GS. Premature ovarian failure. *Br Med Bull* 2000;56:643-9.
14. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604-6.
15. Cramer DW, Xu H. Predicting age at menopause. *Maturitas* 1996;23:319-26.
16. Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Family history as a predictor of early menopause. *Fertil Steril* 1995;64:740-5.
17. Crisponi L, Deiana M, Loi A, *et al.* The putative forkhead transcription factor *FOXL2* is mutated in blepharophimosis/pto-sis/epicanthus inversus syndrome. *Nat Genet* 2001;27:159-66.
18. de Baere E, Copelli S, Caburet S, Laissue P, Beysen D *et al.* Premature ovarian failure and forkhead transcription factor *FOXL2*: blepharophimosis-ptosis- epicanthus inversus syndrome and ovarian dysfunction. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;2:653-60.
19. de Bruin JP, Bovenhuis H, Van Noord PA *et al.* The role of genetic factors in age at natural menopause. *Hum Reprod* 2001;16:2014-8.
20. Di Pasquale E, Beck-Peccoz P, Persani L. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (*BMP15*) gene. *Am J Hum Genet* 2004;75:106-11.
21. di Pasquale Rossetti R, Marozzi A *et al.* Identification of new variants of human *BMP15* in a large cohort with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1976-9.
22. Dixit H, Rao LK, Padmalatha V, *et al.* Mutational screening of the coding region of growth differentiation factor 9 gene in Indian women with ovarian failure. *Menopause* 2005;12:749-54.

23. Donnez J, Dolmans MM. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364:2092-3.
24. Dube JL, Wang P, Elvin J, Lyons KM, Celeste AJ, Matzuk MM. The bone morphogenetic protein 15 gene is X-linked and expressed in oocytes. *Mol Endocrinol* 1998;12:1809-17.
25. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342-6.
26. Fenichel P. Prevalence, specificity, significance of ovarian anti-bodies during spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1997;12:2623-28.
27. Forges T, Monnier-Barbarino P, Leheup B, Jouvet P. Pathophysiology of impaired ovarian function in galactosemia. *Hum Reprod Update* 2006;12:573-84.
28. Franchi-Razgui P, Rousselot P, Espie M *et al.* Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Hematol J* 2003;4:116-20.
29. Galloway SM, McNatty KP, Cambridge LM *et al.* Mutations in an oocyte-derived growth factor gene (*BMP15*) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner. *Nat Genet* 2000;25:279-83.
30. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005;11:391-410.
31. Groff AA, Covington SN, Halverson LR *et al.* Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2005;83:1734-41.
32. Harris SE, Chand AL, Winship IM *et al.* INHA promoter polymorphisms are associated with premature ovarian failure. *Mol Hum Reprod* 2005;11:779-84.
33. Hendrix SL. Bilateral oophorectomy and premature menopause. *Am J Med* 2005;118:131-5.
34. Huhtaniemi IT, Themmen AP. Mutations in human gonadotropin and gonadotropin-receptor genes. *Endocrine* 2005;26:207-17.
35. Jacobs PA, Baikie AG, Brown WM, Macgregor TN, Maclean N, Harnden DG. Evidence for the existence of the human "superfemale". *Lancet* 1959;2:423-5.
36. Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004;428:145-50.
37. Kalantaridou SN, Calis KA, Mazer NA, Godoy H, Nelson LM. A pilot study of an investigational testosterone transdermal patch system in young women with spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6549-52.
38. Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:989-1006.
39. Kalantaridou SN, Naka KK, Bechlioulis A, Makrigiannakis A, Michalis L, Chrousos GP. Premature ovarian failure, endothelial dysfunction and estrogen-progestogen replacement. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:101-9.
40. Van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999;5:483-92.
41. Kok HS, Van Asselt KM, Van Der Schouw YT, Peeters PH, Wij-menga C. Genetic studies to identify genes underlying menopausal age. *Hum Reprod Update* 2005;11:483-93.



42. Kreiner D, Droesch K, Navot D, Scott R, Rosenwaks Z. Spontaneous and pharmacologically induced remissions in patients with premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1988;72:926-8.
43. Laissue P, Christin-Maitre S, Touraine P, Kuttann F *et al.* mutations and sequence variants in *GDF9* and *BMP15* in patients with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol* 2006;154:1-6.
44. Letur H, Martin-Pont B, Fenichel P, GEDO. Spontaneous pregnancy and premature menopause. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:748-55.
45. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multiethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod* 2003;18:199-206.
46. Luoh SW, Bain PA, Polakiewicz RD, *et al.* Zfx mutation results in small animal size and reduced germ cell number in male and female mice. *Development* 1997;124:2275-84.
47. Maraschio P, Tupler R, Barbierato L, *et al.* An analysis of Xq deletions. *Hum Genet* 1996;97:375-81.
48. Matikainen TM, Moriyama T, Morita Y *et al.* Ligand activation of the aromatic hydrocarbon receptor transcription factor drives Bax-dependent apoptosis in developing fetal ovarian germ cells. *Endocrinology* 2002;143:615-20.
49. Mckinlay SM. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas* 1996;23:137-45.
50. Meduri G, Touraine P, Beau I *et al.* Delayed puberty and primary amenorrhea associated with a novel mutation of the human follicle-stimulating hormone receptor: clinical, histological, and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3491-8.
51. Meyers CM, Boughman JA, Rivas M, Wilroy RS, Simpson JL. Gonadal (ovarian) dysgenesis in 46, XX individuals: frequency of the autosomal recessive form. *Am J Med Genet* 1996;63:518-24.
52. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, QIN K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3689-98.
53. Murray A, Webb J, Dennis N, Conway G, Morton N. Microdeletions in *FMR2* may be a significant cause of premature ovarian failure. *J Med Genet* 1999;36:767-70.
54. Murray A, Webb J, Grimley S, Conway G, Jacobs P. Studies of *FRAXA* and *FRAXE* in women with premature ovarian failure. *J Med Genet* 1998;35:637-40.
55. Nagamine K, Peterson P, Scott HS *et al.* Positional cloning of the *APECED* gene. *Nat Genet* 1997;17:393-8.
56. Oktay K, Tilly J. Livebirth after orthotopic transplantation of ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364:2091-2.
57. Powell CM, Taggart RT, Drumheller TC *et al.* Molecular and cytogenetic studies of an X; autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet* 1994;52:19-26.
58. Progetto Menopausa Italia Study Group Premature ovarian failure: frequency and risk factors among women attending a network of menopause clinics in Italy. *B J Obstet Gynecol* 2003;110:59-63.
59. Prueitt RL, Ross JL, Zinn AR. Physical mapping of nine Xq translocation breakpoints and identification of *XPNPEP2* as a premature ovarian failure candidate gene. *Cytogenet Cell Genet* 2000;89:44-50.
60. Rappold GA, Henke A, Pohlschmid M, Huisman TH. Pseudo autosomal repeat displays higher variability in blacks than in Caucasians. *Hum Genet* 1992;88:573-8.

61. Rizzolio F, Bione S, Sala C *et al.* Chromosomal rearrangements in Xq and premature ovarian failure: mapping of 25 new cases and review of the literature. *Hum Reprod* 2006;21:1477-83.
62. Rooman RP, Van Driessche K, Du Caju MV. Growth and ovarian function in girls with 48, XXXX karyotype-patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1051-5.
63. Sala C, Arrigo G, Torri G *et al.* Eleven X chromosome break-points associated with premature ovarian failure (POF) map to a 15-Mb YAC contig spanning Xq21. *Genomics* 1997;40:123-31.
64. Shelling AN, Burton KA, Chand AL *et al.* Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2000;15:2644-9.
65. Siegel-Itzkovich J. Woman gives birth after receiving transplant of her own ovarian tissue. *BMJ* 2005;331:70.
66. Simpson JL, Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am J Med Genet* 1999;89:186-200.
67. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966;155:369-83.
68. Snieder H, Mac Gregor AJ, Spector TD. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1875-80.
69. Sundblad V, Chiauzzi VA, Andreone L, Campo S, Charreau EH, Dain L. Controversial role of inhibin alpha-subunit gene in the aetiology of premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2006;21:1154-60.
70. Sutherland GR, Baker E. Characterisation of a new rare fragile site easily confused with the fragile X. *Hum Mol Genet* 1992;1:111-3.
71. Sybert VP, Mccauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1227-38.
72. Tharapel AT, Anderson KP, Simpson JL *et al.* Deletion (X)(q26.1-->q28) in a proband and her mother: molecular characterization and phenotypic-karyotypic deductions. *Am J Hum Genet* 1993;52:463-71.
73. Therman E, Laxova R, Susman B. The critical region on the human Xq. *Hum Genet* 1990;85:455-61.
74. Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, Esperou H, Michon J, Brauner R. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood Bone Marrow Transplant 1998;21:287-90.
75. Touraine P, Beau I, Gougeon A, *et al.* New natural inactivating mutations of the follicle-stimulating hormone receptor: correlations between receptor function and phenotype. *Mol Endocrinol* 1999;13:1844-54.
76. Treloar SA, Do KA, Martin NG. Genetic influences on the age at menopause. *Lancet* 1998;352:1084-5.
77. Uygur D, Sengul O, Bayar D, Erdinc S, Batioglu S, Mollamah-mutoglu L. Bone loss in young women with premature ovarian failure. *Arch Gynecol Obstet* 2005;273:17-9.
78. Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN. Long-term prognosis ingalactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inher Metab Dis* 1990;13:802-18.
79. Wood C. Mumps and the menopause. *Br J Sex Med* 1975;2:19.
80. Zinn AR, Ross JL. Turner syndrome and haploinsufficiency. *Curr Opin Genet Dev* 1998;8:322-7.