

REVUES GÉNÉRALES

Endocrinologie

Vieillesse ovarien

RÉSUMÉ : Le vieillissement ovarien correspond à une déplétion de la réserve folliculaire associée à une diminution de la qualité ovocytaire. La réserve ovarienne correspond au stock des follicules primordiaux, constitué pendant la vie intra-utérine et qui s'épuise par apoptose jusqu'à la ménopause.

Les signes cliniques et biologiques du vieillissement ovarien physiologique ont été définis par la classification de la *Stages of reproductive aging workshop* (STRAW). L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) constitue un modèle de choix pour l'étude génétique du vieillissement ovarien "pathologique".



→ M. VATEL

Service de Gynécologie-Obstétrique
et Médecine de la reproduction,
Hôpital Tenon, PARIS.

Pour parler de vieillissement ovarien, il faut s'attacher à définir la réserve ovarienne. En Assistance médicale à la procréation (AMP), ce terme fait référence au *pool* de follicules pouvant répondre à une stimulation par gonadotrophines. Néanmoins, la réserve ovarienne réelle s'avère en fait être le nombre de follicules primordiaux, représentant plus de 99 % des ovocytes à tout âge de la vie reproductive. Les marqueurs utilisés en routine clinique ne permettent pas d'évaluer directement et de manière fiable le *pool* des follicules primordiaux. Ainsi, il est supposé, *via* des modèles mathématiques, que l'évaluation des follicules en croissance est un reflet indirect de la réserve en follicules quiescents.

Les mécanismes du vieillissement ovarien sont complexes et loin d'être entièrement élucidés. Le facteur génétique

a fait l'objet d'un intérêt croissant et de nombreuses publications ces dernières années, à travers l'étude de patientes présentant une insuffisance ovarienne prématurée.

Stock folliculaire et qualité ovocytaire

La réserve ovarienne maximale serait atteinte pendant la vie fœtale, entre 18 et 22 SA, avec 6 à 7 millions de follicules primordiaux. La quasi-totalité serait soumise à un phénomène d'apoptose débutant dès la fin de la vie intra-utérine. Ainsi, seuls 1 à 2 millions de follicules primordiaux persisteraient à la naissance, 300 000 à 400 000 au début de la puberté, 1 000 à la ménopause [1], et seulement 400 à 500 attendraient le stade ovulatoire au cours de la vie reproductive (*fig. 1*). Certaines études ont remis en ques-

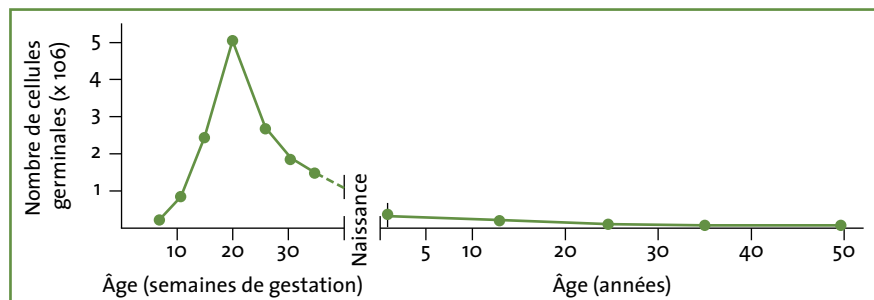


FIG. 1: Formation et déplétion du *pool* folliculaire (d'après [4]).

REVUES GÉNÉRALES

Endocrinologie

tion cette théorie, mettant en évidence une prolifération de cellules souches après la naissance dans les ovaires de souris [2], mais aussi chez la femme [3]. Néanmoins, il n'y a pas de preuve directe que ces cellules souches contribuent au renouvellement folliculaire et, si tel était le cas, ce phénomène ne contrebalancerait pas celui d'apoptose menant à la ménopause.

Une moindre qualité ovocytaire s'associe à la baisse en follicules primordiaux avec l'âge. Elle s'explique par des altérations de la méiose, responsables d'une

augmentation du taux d'aneuploïdie et des fausses couches chez les femmes plus âgées [5].

Les stades cliniques et biologiques du vieillissement ovarien

Ils sont définis par la classification STRAW, proposée en 2001 et révisée en 2011 [6] (fig. 2). Cette classification tient compte du profil menstruel et hormonal de la patiente *via* le dosage de la FSH, de l'inhibine B et de l'hormone antimüllé-

rienne (AMH), associé au compte des follicules antraux (CFA). Trois phases s'organisent autour du stade 0 ou "FMP" correspondant à la date de la ménopause (connue *a posteriori* après 1 an d'aménorrhée) : phase reproductive, de transition ménopausique et postménopausique. La périménopause couvre la transition ménopausique et l'année suivant la ménopause.

Pour rappel, le CFA est un compte échographique des follicules antraux, mesurant entre 2 mm et 9 mm. Il diminue franchement à partir de la phase repro-

	Ménarche				FMP (o)						
Stades	□5	□4	□3b	□3a	□2	□1	+1a	+1b	+1c	+2	
Terminologie	Vie reproductive				Transition ménopausique		Ménopause				
	Phase précoce	Pic	Phase tardive		Phase précoce	Phase tardive	Phase précoce		Phase tardive		
					Périménopause						
Durée	Variable				Variable	1-3 années	2 années (1 + 1)		3-6 années		Reste de la vie
Critère principal											
Cycle menstruel	Variable à régulier	Régulier	Régulier	Des changements subtils dans l'abondance et la durée	Durée variable	Intervalle d'aménorrhée ≥ 60 jours					
Critère de soutien											
Endocrinien FSH AMH Inhibine B			Bas Bas	Variable Bas Bas	↑ Variable Bas Bas	↑ > 25 IU/L Bas Bas	↑ Variable Bas Bas	Élévation constante Très bas Très bas			
Nombre de follicules antraux			Bas	Bas	Bas	Bas	Très bas		Très bas		
Caractéristiques descriptives											
Symptômes						Possibles symptômes vasomoteurs	Symptômes vasomoteurs fréquents			Majoration des symptômes d'atrophie urogénitale	
*Prise de sang entre J2 et J5 du cycle; ↑ = élevé											

FIG. 2 : Classification STRAW du vieillissement ovarien.

ductive tardive. L'AMH et l'inhibine B appartiennent à la superfamille des TGF- β (*Transforming growth factor beta*). La première est sécrétée par les cellules de la *granulosa* des follicules préantraux et par les petits follicules antraux. Sa concentration circulante varie peu au cours du cycle. Elle inhibe le recrutement des follicules primordiaux et la croissance folliculaire FSH-dépendante. La seconde est sécrétée par les follicules antraux en croissance et exerce un rétrocontrôle négatif sur la FSH.

Le premier signe clinique du vieillissement ovarien apparaît en phase reproductive tardive (ou $\square$ 3a de la classification STRAW) : les cycles restent réguliers, mais se raccourcissent de 2 à 3 jours aux dépens de la phase folliculaire. Ce raccourcissement est dû à la déplétion folliculaire, reflétée par la baisse du CFA, qui entraîne une baisse de l'inhibine B résultant en une élévation de la FSH (par perte du rétrocontrôle négatif). Cela provoque une accélération de la croissance folliculaire et la sélection précoce d'un follicule dominant. L'estradiolémie s'élève prématurément, engendre le pic de LH, conduit à une ovulation précoce et à une phase folliculaire raccourcie. La phase reproductive tardive se traduit donc par l'élévation de la FSH et de l'estradiol à J3, la baisse du CFA, de l'AMH et de l'inhibine B, et un cycle raccourci (d'une durée inférieure ou égale à 26 jours).

La phase suivante est la transition ménopausique précoce (ou $\square$ 2 de la classification STRAW). Elle se caractérise par un allongement des cycles dû à un allongement de la phase folliculaire par un retard à la sélection du follicule dominant (ou une anovulation). La phase tardive de la transition ménopausique (ou $\square$ 1 de la classification STRAW) se manifeste par des périodes d'aménorrhée en raison de l'absence prolongée de follicules antraux recrutables, et par l'apparition de bouffées

POINTS FORTS

- ➞ Le vieillissement ovarien associe l'apoptose de la réserve folliculaire à la baisse de la qualité ovocytaire, jusqu'au stade de ménopause.
- ➞ La réserve ovarienne réelle correspond au *pool* des follicules primordiaux. Ce dernier ne peut être évalué directement.
- ➞ Les premiers signes cliniques du vieillissement ovarien sont le raccourcissement des cycles, l'élévation de la FSH et de l'estradiolémie à J3.
- ➞ Le séquençage de l'exome et du génome entier constitue l'avenir de l'étude génétique du vieillissement ovarien.

de chaleur (liées à la carence estrogénique).

En postménopause, l'aménorrhée et l'élévation de la FSH sont constantes. L'estradiolémie, l'AMH, l'inhibine B sont indétectables, les ovaires afolliculaires.

Facteurs génétiques du vieillissement ovarien

Plusieurs arguments sont en faveur d'un facteur génétique dans le vieillissement ovarien. Contrairement à la ménarche, l'âge moyen de la ménopause reste constant, autour de 51 ans dans les pays occidentaux. Il existe une bonne corrélation entre l'âge de la ménopause d'une mère et de sa fille [7]. Enfin, des études chez des jumelles ont permis de distinguer la part du facteur génétique des facteurs d'environnement. L'hérédité de l'âge à la ménopause se situerait ainsi entre 30 % et 85 % [8].

Le modèle de l'insuffisance ovarienne prématurée

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est définie par une aménorrhée de plus de 4 mois, survenant avant l'âge de 40 ans, et associée à une FSH

supérieure à 40 UI/L sur au moins deux prélèvements (réalisés à quelques semaines d'intervalle). Elle touche environ 1 % des femmes (0,1 % avant l'âge de 30 ans). Le tableau clinique présenté est un impubérisme et/ou une aménorrhée primaire, ou une aménorrhée secondaire. L'IOP peut être fluctuante et les chances de grossesse spontanée chez ces patientes se situeraient autour des 5 %. Bien que l'IOP reste idiopathique dans plus de 80 % des cas, il convient avant toute recherche de mutation d'éliminer une cause iatrogène (IOP secondaire à une chimiothérapie et/ou radiothérapie), virale ou auto-immune. Dans 10 à 13 % des cas, une cause génétique est retrouvée [9]. L'étude de cette population constitue ainsi un modèle unique pour la compréhension des mécanismes génétiques du vieillissement ovarien.

L'utilisation du caryotype standard permet la mise en évidence d'anomalies de nombre ou de structure du chromosome X. La plus connue est le syndrome de Turner qui représente 1 sur 2 500 naissances chez la fille. Le phénotype, hétérogène, s'accompagne d'une insuffisance ovarienne de début variable.

La recherche du syndrome de l'X fragile fait partie de la démarche diagnostique étiologique courante chez une patiente

REVUES GÉNÉRALES

Endocrinologie

présentant une IOP. Le gène responsable, *FMR1* (*Fragile X mental retardation 1*), se situe sur le chromosome X et contient une séquence de répétition CGG dans la région 5' non traduite. Le nombre de répétitions varie, normalement inférieur à 55. La présence de 55 et 200 répétitions constitue une pré-mutation, responsable d'une IOP chez 15 à 20 % des patientes atteintes. Dans la population caucasienne, 5 % des cas sporadiques et 10 à 15 % des cas familiaux d'IOP sont expliqués par une pré-mutation *FMR1*, bien que le mécanisme physiopathologique exact ne soit pas élucidé [9].

L'étude de gènes candidats est une des stratégies pour diagnostiquer de nouveaux gènes impliqués dans l'IOP. Elle consiste à étudier des souris *knock-out* pour un gène dont le produit a un rôle connu dans la folliculogenèse humaine. C'est ainsi qu'ont été révélés les gènes *BMP15* (*Bone morphogenetic protein 15*), *GDF9* (*Growth differentiation factor-9*), *FOXL2* (*Forkhead box L2*) et *NOBOX* (*Newborn ovary homeobox gene*), dont l'atteinte entraîne un arrêt du développement ovocytaire [9]. L'implication de *BMP15* a été mise en évidence en 2004 chez 2 sœurs atteintes d'IOP présentant la même mutation faux-sens à l'état hétérozygote. *GDF9* est le facteur important de signallement entre l'ovocyte et la *granulosa*. La mutation de son gène, situé sur le chromosome 5, serait responsable de 1 à 4 % des cas d'IOP sporadiques. La mutation de *FOXL2* est responsable du syndrome de blépharophimosis-ptosis-épicanthus inversus (BPES), et serait en cause dans 2 à 3 % des IOP sporadiques. *NOBOX* joue un rôle essentiel dans la folliculogenèse précoce. Son implication chez la femme a été révélée par Qin *et al.* en

2007 et confirmée par Bouilly *et al.* en 2015 : environ 6 % des patientes IOP de sa cohorte présentaient une mutation perte de fonction de *NOBOX* [9]. D'autres mutations responsables d'IOP ont été décrites parmi des protéines du cycle cellulaire et de réparation de l'ADN (*STAG 3*, *FIGLA*, *GPR3*, *HFM1*), mais aussi parmi des hormones (inhibine) ou des récepteurs (dont celui de la FSH).

Six études d'association génétique pan-génomique (*Genome-wide association study* [GWAS]) sont parues depuis 2008. Le principe est d'utiliser le génotypage à haut débit pour comparer la fréquence entre des cas et des témoins de milliers de variants génétiques distribués sur l'ensemble des chromosomes. Il s'agit d'une approche "agnostique", sans hypothèse préalable sur les gènes d'intérêt. Ces études manquaient malheureusement de puissance en raison d'un faible nombre de patientes, et aucun gène causal n'a été confirmé. Quelques gènes supplémentaires ont été révélés par des études récentes de séquençage de l'exome, défini par l'ensemble des gènes codants du génome (soit 1,5 %).

Le séquençage de l'exome et du génome entier semblent ainsi représenter l'avenir pour la compréhension des mécanismes génétiques du vieillissement ovarien.

Conclusion

Si l'âge de la ménopause est soumis à une influence génétique dans 35 à 80 % des cas, la physiopathologie du vieillissement ovarien reste mal connue. Ces dernières années ont été marquées par l'émergence d'études génétiques réalisées chez des patientes IOP. Il est

important, en tant que gynécologue clinicien, d'être au fait des méthodes qui permettent de révéler de nouveaux gènes impliqués dans un vieillissement ovarien accéléré. Il est fort probable qu'à l'avenir, la proportion "génétique" dans la prise en charge de nos patientes devienne prépondérante.

Bibliographie

1. UBALDI F, RIENZI L, BARONI E *et al.* Implantation in patients over 40 and raising FSH levels : a review. *Placenta*, 2003;24:S34-S38.
2. JOHNSON J, CANNING J, KANEKO T *et al.* Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature*, 2004;428:145-150.
3. WHITE YA, WOODS DC, SEKI H *et al.* Oocyte formation in mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med*, 2012;18:413-421.
4. FINDLAY JK, HUTT KJ, HICKEY M *et al.* How Is the Number of Primordial Follicles in the Ovarian Reserve Established? *Biol Reprod*, 2015;93:111.
5. PELLESTOR F, ANAHORY T, HAMAMAH S. Effect of maternal age on the frequency of cytogenetic abnormalities in human oocytes. *Cytogenet Genome Res*, 2005;111:206-212.
6. HARLOW SD, GASS M, HALL JE *et al.*; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril*, 2012;97:843-851.
7. CRAMER D, XU H, HARLOW BL. Family history as a predictor of early menopause. *Fertil Steril*, 1995;64:740-745.
8. DE BRUIN J, BOVENHUIS H, VAN ARENDONK JAM *et al.* The role of genetic factors in age at natural menopause. *Hum Reprod*, 2001;16:2014-2018.
9. QIN Y, JIAO X, SIMPSON JL *et al.* Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update*, 2015;21:787-808.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.