

Endocrinologie

Tout sur l'insuffisance ovarienne

RÉSUMÉ : Le terme d'insuffisance ovarienne est un terme vague. Il englobe, d'une part, l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) définie par une aménorrhée ou une spanioménorrhée de plus de 4 mois avec un taux de FSH ≥ 25 UI/L avant l'âge de 40 ans et, d'autre part, la diminution de la réserve ovarienne (DOR) dont le diagnostic est établi chez des femmes ayant des cycles réguliers, un taux de FSH légèrement élevé, inférieur à 15 UI/L, avec un taux d'AMH bas et un compte folliculaire antral diminué.

Les étiologies des IOP sont toxiques, auto-immunes ou génétiques. Une mutation d'un gène peut être identifiée à ce jour dans 30 à 40 % des cas d'IOP. Les étiologies de DOR sont beaucoup moins connues. Le pronostic de fertilité est très différent entre l'IOP et la DOR. La fertilité naturelle des IOP est faible, de l'ordre de 4 à 6 %. À l'inverse, la fertilité des femmes avec une DOR est de l'ordre de 30 % en cumulatif en 3 ans, pour une femme d'âge < 35 ans. Il est donc important de distinguer les IOP des DOR.



S. CHRISTIN-MAITRE

Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Médecine de la reproduction, Centre des maladies endocriniennes rares, de la croissance et du développement (CMERCD), Hôpital Saint-Antoine, Sorbonne Université, PARIS.

Le nombre de couples consultant pour infertilité a augmenté ces dernières années puisqu'il atteint à l'heure actuelle, en France, environ 1 couple sur 8 [1]. Les deux principales causes d'infertilité féminine sont l'ano-ovulation et la diminution de la réserve ovarienne. Beaucoup de patientes et de médecins ont tendance à confondre la diminution de la réserve ovarienne (DOR pour *diminished ovarian reserve*) et l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP). Comment distinguer ces deux pathologies (**tableau I**) ? Quelles étiologies faut-il rechercher en cas d'IOP ou de DOR (**tableau II**) ? Le pronostic de fertilité d'une femme avec une DOR étant beaucoup plus élevé que celui d'une

femme avec IOP, il est important de poser le bon diagnostic pour chaque patiente.

Définition de l'insuffisance ovarienne : IOP versus DOR

>>> La définition de l'IOP est assez bien établie. Selon la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE), le diagnostic est établi chez une femme avec une aménorrhée primaire ou secondaire ou une spanioménorrhée de plus de 4 mois chez une femme âgée de moins de 40 ans, avec un taux de FSH ≥ 25 UI/L [2]. Le taux d'estradiol est bas, ce qui est la cause de l'aménorrhée. Dans la majorité des cas, l'IOP est due à une

	IOP	DOR
Prévalence	2-4 % des femmes	15 % des femmes
Étiologies identifiées	30 à 40 % des cas	Moins de 5 % des cas
Fertilité	<ul style="list-style-type: none"> ● Naturelle 4 à 6 % des cas ● FIV avec don d'ovocytes 40-50 % des cas 	15-30 % des cas

Tableau I : Les différences entre IOP et DOR.

Interrogatoire	<ul style="list-style-type: none"> ● ATCD de chimiothérapie, de radiothérapie, de chirurgie, d'endométriose ● ATCD de retard mental chez les garçons de la famille ● ATCD de pathologies auto-immunes personnelles et/ou familiales (diabète de type 1, hyper- ou hypothyroïdies, insuffisance surrénalienne, vitiligo, lupus, maladie cœliaque...)
Bilan auto-immun	<ul style="list-style-type: none"> ● TSH, anticorps anti-TPO ● Anticorps anti-surrénaux (anti-21-hydroxylase)
Bilan génétique	<ul style="list-style-type: none"> ● Caryotype ● Recherche de prémutation <i>FMR1</i> ● Panel de gènes IOP (dans un laboratoire de référence)
Si bilan génétique négatif	<ul style="list-style-type: none"> ● Analyse du génome entier dans le cadre du Programme France médecine génomique [11] après passage en RCP nationale

Tableau II : Bilan étiologique à réaliser devant une IOP. ATCD : antécédent.

diminution “trop rapide” du nombre de follicules ovariens. Ainsi, le dosage plasmatique d'AMH est bas, voire nul. Il existe une exception, celle des IOP d'origine auto-immune pour lesquelles l'AMH peut être normale et où il existe une accumulation de petits follicules. À l'échographie, le nombre de follicules visibles est le plus souvent bas. Dans certains cas, il peut cependant exister des follicules visibles en raison de la fluctuation de l'IOP.

Un diagnostic différentiel de l'IOP, chez une femme en aménorrhée avec une AMH basse, est celui d'une aménorrhée hypothalamo-hypophysaire. Dans ce cas, l'estradiol est bas mais la FSH est anormalement normale, entre 2 et 8 UI/L [3]. L'AMH est basse car l'insuffisance gonadotrope diminue d'environ 30 % le taux plasmatique d'AMH. En cas de déficit gonadotrope, il est souhaitable de mesurer la prolactine à la recherche d'une hyperprolactinémie et de demander une IRM hypothalamo-hypophysaire à la recherche d'une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire. Après exclusion d'une étiologie organique, une origine fonctionnelle du déficit gonadotrope, le plus souvent en lien avec un bilan énergétique négatif, peut être retenue.

>>> La définition de la DOR se fait chez une femme avec des cycles réguliers consultant pour une infertilité. Les cycles sont réguliers et la FSH est légèrement élevée, le plus souvent inférieure à 20 UI/L [4]. En cas de DOR, le plus souvent, l'AMH est abaissée et, à l'échographie, le compte de follicules antraux (CFA) est diminué (< 10). Cependant, un taux isolé d'AMH ne peut définir une baisse de réserve, surtout si le dosage a été réalisé sous pilule car la prise d'estroprogestatifs minimise d'environ 30 % le taux d'AMH.

Il est important d'avoir en tête qu'il n'existe pas de définition internationale de la baisse de réserve. Dans certains cas, la définition se fait chez des patientes avec une mauvaise réponse lors de la stimulation ovarienne. Les critères de Bologne ont pour but d'établir le diagnostic de mauvaise réponse. Il faut avoir au moins deux des trois critères suivants :
 – l'âge supérieur à 39 ans ;
 – un antécédent de mauvaise réponse lors de la stimulation utilisant un protocole conventionnel (> 149 unités de FSH par jour) avec obtention de moins de 3 ovocytes ;
 – une anomalie des critères évaluant la réserve ovarienne qui sont un CFA < 5 sur l'échographie, un taux d'AMH compris entre 0,5 et 1 ng/mL, un taux de FSH > 10 UI/L entre J2 et J4 du cycle [5].

■ Prévalence

L'IOP est une pathologie relativement rare. Selon une récente étude suédoise, la prévalence est de 2 % des femmes avant l'âge de 40 ans [6]. Elle survient chez 1/1 000 femmes avant 30 ans et 1/10 000 avant l'âge de 20 ans. Cette prévalence est stable depuis plusieurs dizaines d'années.

La DOR est plus fréquente, elle toucherait plus de 10 % des femmes après l'âge de 35 ans. Une étude américaine incluant 181 536 cycles a rapporté une augmentation de la prévalence des DOR entre 2004 et 2011. Ce pourcentage est passé de 19 à 26 % des femmes prises en charge dans des centres d'assistance médicale à la procréation (AMP) [7]. Il existe des biais dans cette étude puisqu'il s'agit de femmes prises en charge en AMP. Les explications potentielles de l'augmentation de la DOR sont, d'une part, un âge plus avancé de l'âge des grossesses et, d'autre part, le fait que le bilan de réserve soit réalisé plus précocement et surtout que la prise en charge en AMP soit probablement plus précoce aux États-Unis ces dernières années.

■ Les étiologies

>>> **Les étiologies des IOP** sont identifiées à ce jour dans environ 30 à 40 % des cas. Dans cette étude suédoise récente, parmi les 2 % d'IOP, les étiologies sont respectivement iatrogènes dans 0,2 % des cas et idiopathiques dans 1,8 % des cas [6]. Une chimiothérapie, surtout avec des agents alkylants et/ou une radiothérapie, peuvent être à l'origine d'une IOP [8]. La chimiothérapie peut induire une perte folliculaire accélérée, en particulier par un effet de *burn-out* des follicules. De même, une chirurgie pelvienne, en particulier lorsqu'elle est réalisée pour des endométrions bilatéraux, peut induire une IOP.

>>> Parmi les autres étiologies, il faut reconnaître les **étiologies auto-immunes**. Le diagnostic est essentiellement établi

Endocrinologie

devant l'association, chez la patiente ou certains membres de sa famille, d'autres pathologies auto-immunes comme l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, le diabète de type 1, le vitiligo, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie cœliaque ou la maladie de Biermer. Le seul dosage qui peut orienter vers une origine auto-immune est celui des anticorps anti-surrénaux ou anti-21-hydroxylase [2]. Le dosage des anticorps anti-ovaire n'est pas fiable pour affirmer l'origine auto-immune.

>>> **Les étiologies génétiques** d'IOP comprennent des anomalies du nombre ou de la structure du chromosome X. Dans le syndrome de Turner (ST), il existe une délétion totale ou partielle d'un chromosome X. Ce syndrome atteint 1/2 500 nouveau-nés à la naissance. Cliniquement, la patiente est souvent de petite taille. Il est important de savoir que, si le diagnostic de ST est en moyenne établi en France à l'âge de 8 ans, il n'est pas toujours établi pendant l'enfance. En effet, il peut être réalisé devant des fausses couches à répétition voire une IOP, avant l'âge de 40 ans. Le caryotype, après avoir recueilli un consentement, est donc le premier examen à demander devant une IOP. En dehors du syndrome de Turner, le caryotype peut révéler une délétion terminale du bras long du chromosome X ou une translocation entre le chromosome X et les autosomes.

Une deuxième étiologie génétique d'IOP est la prémutation du gène *FMR1* (pour *fragile mental retardation 1*). Ce gène est impliqué dans le syndrome de l'X fragile, une étiologie fréquente de retard mental d'origine génétique chez le garçon. Un enfant malade est muté, c'est-à-dire qu'il possède un nombre de triplets CGG situés en amont du gène > 200. La normale est d'avoir moins de 50 triplets. Entre 55 et 199 triplets, on parle de prémutation *FMR1*. En cas de prémutation, le risque d'IOP représente 10 fois celui de la population générale. En cas de prémutation avérée de ce gène, la patiente doit être adressée à une équipe de géné-

tique clinique pour un conseil génétique approprié et une enquête familiale [9]. En effet, la prémutation peut passer à l'état de mutation complète aux générations suivantes et cela entraîne, chez les garçons, un syndrome de l'X fragile avec un nombre de triplets CGG > 200. Ces dernières années, de très nombreux gènes candidats ont été identifiés dans des cas d'IOP [10]. Dans de rares cas, il existe des signes cliniques associés à l'IOP, comme une surdité dans le cadre d'un syndrome de Perrault, une anomalie des paupières dans le cadre d'un blépharophimosis appelé BPES (*blepharophimosis ptosis epicanthus syndrome*). Cependant, dans la majorité des cas, il n'y a pas de signes associés à l'IOP : il s'agit d'une IOP sporadique.

À ce jour, il existe plus de 70 gènes d'IOP [10]. Beaucoup de gènes ont été identifiés au sein d'une seule famille. On distingue 4 grandes catégories de gènes impliqués dans les IOP :

- les gènes impliqués dans le développement de l'ovaire ou dans le développement très précoce du capital folliculaire. Le gène *SF1/NR5A1*, par exemple, est aussi impliqué dans le développement de la surrénale. Le pronostic de la fertilité est en général peu favorable si le défaut moléculaire est complet ;

POINTS FORTS

- L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est présente chez 4 % des femmes avant l'âge de 40 ans.
- La diminution de la réserve ovarienne (DOR) est présente chez environ 15 % des femmes.
- Une femme avec une IOP doit bénéficier d'un bilan génétique au sein d'un centre de référence de maladies rares, avec au minimum un caryotype, une recherche de prémutation *FMR1* et un panel de gènes dédié à l'IOP.
- En cas d'IOP, une stimulation ovarienne n'est pas utile. La prise en charge en fécondation *in vitro* avec don d'ovocyte semble la meilleure option pour le désir de fertilité.
- Le pronostic de fertilité des femmes avec une DOR dépend de l'âge et du taux d'AMH.

- les gènes de réparation de l'ADN et de méiose, qui sont les plus fréquents. Le pronostic de fertilité est le plus souvent très défavorable ;

- les gènes impliqués dans la croissance folliculaire, codant notamment pour des récepteurs hormonaux comme le récepteur de la FSH ou pour des facteurs de croissance ovocytaire comme *GDF9* et *BMP15* ;

- les gènes impliqués dans l'atrésie folliculaire.

À l'heure actuelle, une analyse de plusieurs gènes peut se faire de manière concomitante par la technique de *next generation sequencing* (NGS). Ces analyses sont réalisées dans des laboratoires de référence. Si toutes les analyses génétiques sont négatives, il est possible, depuis 2019, de proposer aux patientes une analyse de leur génome entier [11]. En effet, le dossier peut être présenté au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale. Si le dossier est accepté, une étude complète du génome peut être réalisée dans le cadre du "Plan France médecine génomique". Les analyses en trio – c'est-à-dire de la patiente, de son père et de sa mère – sont réalisées au sein de deux plateformes en France, l'une située au nord (Sequoia), l'autre située au sud (Auragen). Une prise

en charge dans un centre de maladies rares incluant les IOP est souhaitable, à la fois pour réaliser le bilan étiologique, effectuer le bilan du retentissement cardiovasculaire et osseux, et aider sur le plan psychologique. Un protocole national de prise en charge et de suivi (PNDS) des IOP vient d'être publié sur le site de la Haute Autorité de santé. Il est souhaitable que les patientes avec une IOP soient prises en charge dans un centre de maladies rares prenant en charge les IOP (filière FIRENDO, CMERCD).

>>> Les étiologies des DOR sont beaucoup moins bien élucidées. Les étiologies reconnues sont un âge avancé, un antécédent de chirurgie et l'endométriase [12], même en l'absence de chirurgie. Il est possible que des toxiques et/ou des perturbateurs endocriniens induisent une baisse de la réserve ovarienne. Cette hypothèse pourrait en partie expliquer l'augmentation de la prévalence des DOR au cours de ces dernières années. La prémutation *FMR1* a été reconnue parmi les causes génétiques, mais les études récentes ne confirment pas l'implication de ce gène. De rares cas de mutations de *GDF9*, *BRCA1*, *BRCA2* et plus récemment de *NR5A1* ont été rapportés [13]. Il existe donc à ce jour des étiologies communes entre certains cas d'IOP et certaines DOR mais le bilan génétique n'est pas systématique dans les DOR à ce jour.

■ Pronostic de fertilité

En cas d'IOP, le pourcentage de grossesse naturelle est d'environ 4 à 6 % des cas. En cas de syndrome de Turner, le pourcentage de grossesse naturelle est d'environ 7 % selon une étude incluant 380 femmes avec ST [14]. Les facteurs de bon pronostic de fertilité chez une femme avec ST sont un caryotype de type mosaïque 45X, 46XX ainsi qu'un âge de diagnostic de ST réalisé après l'âge de 20 ans. La raison est probablement liée à la présence d'un phénotype moins sévère si le diagnostic de ST est établi à l'âge adulte. En cas de ST, il est

important de connaître les recommandations de prise en charge d'une femme souhaitant une grossesse. En effet, un bilan cardiovasculaire, avec une échographie cardiaque (voire une IRM cardiaque) à la recherche d'une dilatation aortique datant de moins de 2 ans, est nécessaire avant l'autorisation d'une grossesse. Un diamètre aortique trop élevé peut être une contre-indication à la grossesse chez une femme porteuse d'un ST [15]. Une RCP Turner et grossesse a lieu tous les trimestres à l'hôpital Saint-Antoine, à Paris.

Lorsqu'une femme avec une IOP souhaite une grossesse, la technique de fécondation *in vitro* avec un don d'ovocytes représente la prise en charge la plus performante, avec un pourcentage de succès situé aux alentours de 50 %. Un traitement hormonal substitutif non contraceptif peut être prescrit en cas de désir de grossesse. En cas d'IOP, il n'y a pas d'indication à un traitement immunosuppresseur. De plus, les stimulations ovariennes ne sont pas recommandées puisque le taux de FSH est déjà élevé de manière endogène. Une étude randomisée contre placebo a montré que la DHEA n'était pas efficace sur la taille folliculaire en cas d'IOP lors d'un traitement d'une durée de 18 semaines [16].

Quelques études récentes ont rapporté des cas de grossesse après activation de fragments ovariens *in vitro* [17]. Des molécules induisant une maturation des premiers stades de la folliculogénèse, comme des stimulateurs de la voie Akt, ont été utilisées. Certaines équipes aux États-Unis ou en Belgique travaillent sur la mise au point d'ovaires artificiels [18]. Une autre piste est l'utilisation de cellules souches pour obtenir des ovocytes.

En cas de DOR, le pronostic de fertilité est nettement plus élevé qu'en cas d'IOP

En effet, en cumulatif sur 3 ans, le taux de grossesse est d'environ 20 à 30 %. Une

très récente étude rétrospective a été réalisée sur une grande cohorte de patientes avec DOR, avec un total de 34 540 cycles. Elle a évalué le risque cumulatif de grossesse en fonction de l'âge de la femme et de son taux d'AMH [19]. Toutes les femmes de l'étude avaient un taux d'AMH < 1 ng/mL. Pour une femme de moins de 35 ans, ce pourcentage cumulatif de grossesse est de 30 % avec un taux d'AMH à 0,2 ng/mL et de 40 % avec un taux d'AMH à 1 ng/mL. Si la femme a entre 38 et 40 ans, les pourcentages de grossesse pour les mêmes taux d'AMH sont de 13 % et 20 %, respectivement. Si la femme a entre 41 et 42 ans, toujours avec les mêmes taux d'AMH, les pourcentages de grossesse sont respectivement de 5 % et 8 %. L'âge a donc un impact majeur sur la baisse de la réserve ovarienne.

Pour la prise en charge de la fertilité des mauvaises répondeuses, une classification a été proposée, appelée classification POSEIDON (*Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number*). Comme indiqué sur la **figure 1**, il existe 4 groupes en fonction de l'âge de la femme et de la sévérité de la mauvaise réponse [20]. Plusieurs types de prise en charge avec des protocoles différents ont été proposés en fonction du stade POSEIDON. Dans le groupe 3, il semble exister une baisse de la réserve avec une bonne qualité ovocytaire. Dans le groupe 4, il existe une baisse de la réserve avec une mauvaise qualité ovocytaire. Quelques études ont testé l'intérêt d'un traitement par DHEA : à ce jour, il n'existe pas de preuve dans une étude randomisée contre placebo de l'efficacité de ce traitement sur la fertilité en cas de DOR.

Des études sont en cours concernant, dans les DOR, le vieillissement ovocytaire qui serait en lien avec une baisse du nombre de mitochondries. Des études avec des transferts de cytoplasme sont à l'étude. La difficulté majeure à l'heure actuelle reste l'absence de marqueur fiable de la qualité ovocytaire.

Endocrinologie

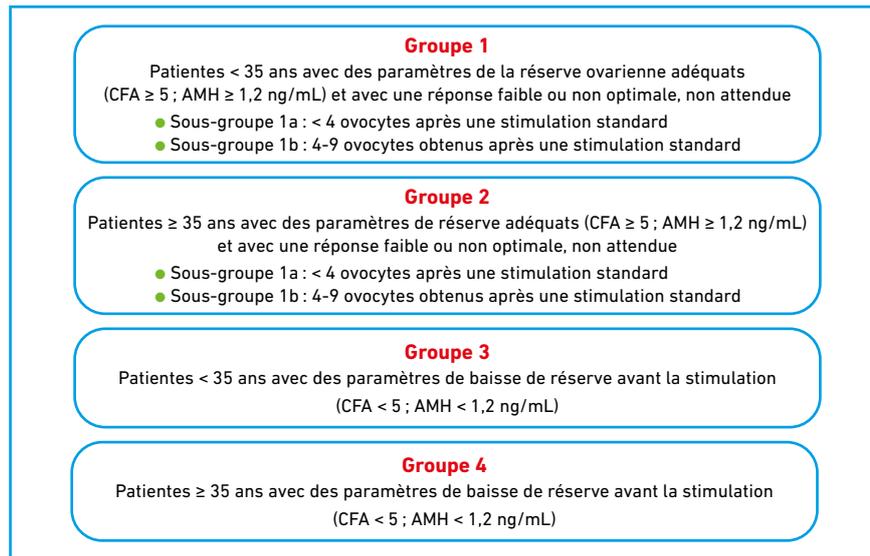


Fig. 1 : Classification POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) [18].

Conclusion

Il est nécessaire de distinguer une DOR chez une femme ayant des cycles réguliers et une FSH légèrement élevée de l'IOP qui est présente chez une femme en ménorrhée ou avec une spanioménorrhée, et un taux de FSH supérieur à 25 UI/L. À l'heure actuelle, il n'est pas possible de savoir si la DOR correspond au stade précoce d'une IOP car il n'existe pas d'étude longitudinale pour le démontrer. Pour affirmer le diagnostic de DOR, un dosage d'AMH isolé n'est pas informatif. Il est important de rappeler que, chez une femme avec des cycles réguliers le taux plasmatique d'AMH n'est pas corrélé à la fertilité naturelle. Concernant la probabilité de grossesse, il est possible d'être beaucoup plus rassurant chez une femme en cas de DOR qu'en cas d'IOP.

BIBLIOGRAPHIE

1. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infertilité>
2. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; WEBBER L, DAVIES M, ANDERSON R. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*, 2016;31:926-937.

3. BOSCH E, ALVIGGI C, LISPI M *et al.* Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. *Hum Reprod*, 2021;36:1469-1480.
4. PASTORE LM, CHRISTIANSON MS, STELLING J *et al.* Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR and FOR J. *Assist Reprod Genet*, 2018;35:17-23.
5. FERRARETTI AP, LA MARCA A, FAUSER BCJM *et al.* ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria. *Hum reprod*, 2011;26:1616-1624.
6. LAGERGREN K, HAMMAR M, NEDSTRAND E *et al.* The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Womens Health*, 2018;18:175.
7. DEVINE K, MUMFORD SL, WU M *et al.* Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril*, 2015;104:612-619.e3.
8. MORGAN S, ANDERSON RA, GOURLEY C *et al.* How do chemotherapeutic agents damage the ovaries? *Hum Reprod Update*, 2012;18:525-535.
9. QIN Y, JIAO X, SIMPSON JL *et al.* Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Human Reprod Update*, 2015;21:787-808.

10. HUHTANIEMI I, OVATTA O, LA MARCA A *et al.* Advances in the Molecular Pathophysiology, Genetics, and Treatment of Primary Ovarian Insufficiency. *Trends Endocrinol Metab*, 2018;29:400-419.
11. <https://pfmtg2025.aviesan.fr/professionnels/pre-indications-et-mise-en-place/insuffisance-ovarienne-primitive/>
12. CHAPRON C, MARCELLIN L, BORGHESE B *et al.* Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*, 2019;15:666-682.
13. JAILLARD S, BELL K, AKLOUL L *et al.* New insights into the genetic basis of premature ovarian insufficiency: Novel causative variants and candidate genes revealed by genomic sequencing. *Maturitas*, 2020;141:9-19.
14. BERNARD V, DONADILLE B, ZENATY D *et al.* Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst women with Turner syndrome. *Hum Reprod*, 2016;31:782-788.
15. DONADILLE B, BERNARD V, CHRISTIN-MAITRE S. How can we make pregnancy safe for women with Turner syndrome? *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2019;181:100-107.
16. YEUNG TW, LI RH, LEE VC *et al.* A randomized double-blinded placebo-controlled trial on the effect of dehydroepiandrosterone for 16 weeks on ovarian response markers in women with primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013;98:380-388.
17. ZHAI J, YAO G, DONG F *et al.* In vitro activation of follicles and fresh tissue auto-transplantation in primary ovarian insufficiency patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016;101:4405-4412.
18. HENNING NFC, JAKUS AE, LARONDA MM. Building organs using tissue-specific microenvironments: perspective from a bioprosthetic ovary. *Trends Biotechnol*, 2021;39:824-837.
19. TAL R, SEIFER DB, TAL R *et al.* AMH highly correlates with cumulative live birth rate in women with diminished ovarian reserve independent of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021;dgab168 [online ahead of print].
20. HUMAIDAN P, LA MARCA A, ALVIGGI C *et al.* Future perspectives of Poseidon stratification for clinical practice and research. *Front Endocrinol*, 2019; 10:439.

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