

I Fertilité

Formes débutantes et fluctuantes d'insuffisance ovarienne primitive : difficultés diagnostiques et thérapeutiques

RÉSUMÉ : L'insuffisance ovarienne primitive dans sa forme occulte et débutante est un challenge pour le médecin qui devra dépister les formes particulières, prescrire un bilan étiologique adapté et donner les informations appropriées, non seulement en cas de désir de grossesse mais aussi sur le suivi à long terme.

Quelques étiologies développées dans cet article sont à reconnaître et à dépister pour adapter la prise en charge.



H. BRY-GAILLARD

CHU Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE,
Service de Médecine de la reproduction,
CHIC CRÉTEIL.

L'insuffisance ovarienne primitive (IOP) est définie classiquement par une aménorrhée de plus de 6 mois avant l'âge de 40 ans, associée à un taux élevé de FSH (hormone folliculostimulante) et un estradiol bas. Sa prévalence est estimée d'après certaines études à 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. Le plus souvent, elle se manifeste par une aménorrhée secondaire chez une femme ayant un passé de puberté normale.

En dehors des causes iatrogènes (radio- ou chimiothérapie, chirurgie...), les causes les plus fréquentes sont génétiques ou chromosomiques, comme le syndrome de Turner et le syndrome de l'X fragile. Malgré les investigations à visée étiologique, l'insuffisance ovarienne prématurée reste inexpliquée dans environ 70 % des cas, surtout en cas d'aménorrhée secondaire.

Cependant, les techniques de séquençage actuelles (NGS) nous permettent

de trouver de nouveaux gènes impliqués et de mieux comprendre les relations phénotype/génotype. Mais nous n'en sommes qu'au début ! À titre d'exemple, dans une très belle étude [1], l'équipe du Dr Bouilly a dépisté plus de 20 % de mutations génétiques dans une cohorte de 100 patientes présentant une IOP idiopathique. 8 patientes avaient des mutations de 2 gènes impliqués dans l'IOP. Ceci évoque le caractère oligogénique de cette pathologie qui pourrait en partie expliquer la variabilité des phénotypes.

L'insuffisance ovarienne peut aussi être moins typique dans les formes débutantes, appelées également insipiens, occultes ou encore fluctuantes. Elle peut être dépistée à l'occasion d'un bilan d'infertilité (*cas clinique 1*) ou de cycles qui deviennent plus courts ou irréguliers, avec une alternance possible d'aménorrhée et de cycles relativement réguliers. Chez ces patientes, les dosages de FSH et d'estradiol réalisés en début de cycle peuvent être dans les limites des valeurs normales, ou montrer une FSH normale en regard d'un estradiol déjà élevé en

début de phase folliculaire, reflétant une phase folliculaire courte fréquente dans la première phase de l'IOP. Dans les formes d'IOP débutantes ou occultes, les marqueurs de la réserve ovarienne tels que le compte de follicules antraux (CFA) et l'hormone antimüllérienne (AMH) sont abaissés, sauf exception.

Dans ces cas, il est important de faire le caryotype, à la recherche d'une mosaïque Turner par exemple, et une recherche de la prémutation du gène *FMR1* (**cas clinique 1**). Le gène *FMR1* (*Fragile X mental retardation 1*) présente sur l'exon 1 du chromosome X une répétition de triplets CGG dont le nombre normal est entre 6-50. La prémutation correspond à un nombre entre 51-199 et la mutation à un nombre supérieur à 200, conduisant à l'absence de production de la protéine FMRP responsable du syndrome de l'X fragile. Ce syndrome, responsable entre autres d'un retard mental, touche essentiellement les garçons, mais les filles peuvent également avoir des signes cliniques atténués.

La prémutation serait présente dans 2 à 5 % des IOP sporadiques et 13 % des formes familiales [2]. Elle nécessite un

conseil génétique. En effet, une patiente porteuse de la prémutation peut avoir un enfant ayant une mutation, donc atteint du syndrome, du fait du phénomène d'anticipation (augmentation du nombre de triplets de génération en génération). Elle doit donc être informée au préalable et suivie en conséquence en cas de grossesse. Elle peut bénéficier d'un diagnostic préimplantatoire (DPI), si toutefois le capital folliculaire le permet.

Cas clinique 1

- Mme S. consulte pour infertilité d'origine masculine depuis 2 ans.
 - Cycles réguliers normaux ovulatoires.
 - Bilan hormonal en 2016 à J3 : FSH 6 UI/L ; LH 3,3 UI/L ; E2 28 pg/mL ; AMH 1 ng/mL.
 - ICSI réalisée pour indication masculine : réponse faible sous FSH 3 000 UI ; après 10 jours de traitement par FSHr : E2 550 pg/mL, 4 follicules > 14 mm. 3 ovocytes prélevés à la ponction.
- ➔ Bilan génétique : prémutation *FMR1* ; 1 des allèles présente 102 triplets CGG.

Il existe une forme particulière d'IOP : l'ovarite auto-immune. Elle est à dépister devant un tableau évocateur (**cas clinique 2**) et/ou sur un terrain auto-immun, en particulier en cas d'insuffisance surrénalienne par maladie d'Addison ou s'il existe des anticorps (AC) anti-21 hydroxylase positifs. Dans la forme précoce d'ovarite auto-immune, le tableau hormonal montre une atteinte élective des cellules de la thèque, avec préservation de la réserve folliculaire et de la fonction des cellules de la granulosa (AMH et inhB non diminuées, CFA normal). Les cellules de la thèque, cibles initiales des anticorps, ne synthétisent plus les androgènes, substrats nécessaires à la synthèse des estrogènes dans l'ovaire : le dosage d'E2 est donc effondré ainsi que celui de la testostérone, et les taux d'hormone lutéinisante (LH) sont souvent plus élevés que la FSH. En conséquence, la patiente a assez vite une spanioménorrhée puis une aménorrhée, alors que l'échographie montre une réserve ovarienne conservée.

Ce tableau atypique doit faire rechercher, en l'absence d'insuffisance surrénalienne connue, la présence d'anticorps anti-21 hydroxylase. En effet, le dosage

Cas clinique 2

- 31 ans, 3 enfants dont le dernier en 2012.
- 2012 : insuffisance surrénale aiguë avec anticorps anti-21 hydroxylase positifs.
- 2013 : hypothyroïdie auto-immune.
- Cycles réguliers, puis aménorrhée depuis 05/2014.

	E2 (pg/mL)	Testo T (ng/mL)	Delta (ng/mL)	FSH (UI/L)	LH (UI/L)	AMH (pmol/L)	InhB (pg/mL)	Echo P
12/2013 (J27)	31			5,5	15			
10/2014 (ville)	< 5			16	43			
01/2015 (hôpital Bicêtre)	10	0,03	< 0,05	23	29	22	102	OD : 4,6 cm ² CFA : 11 OG : 3,6 cm ² CFA : 9

- Tableau hormonal d'IOP atypique montrant une atteinte élective des cellules de la thèque avec préservation de la réserve folliculaire et de la fonction des cellules de la granulosa (AMH et inh B non diminuées, CFA normal).
- Tableau clinique et hormonal typique de l'ovarite auto-immune.

Fertilité

des anticorps anti-ovariens sont peu spécifiques. Dans cette forme particulière à cette phase précoce, il faut proposer une préservation ovocytaire encore possible. En effet, les rares études sur ce sujet montrent que les patientes complètent leur IOP dans les années qui suivent le diagnostic [3, 4].

Problème posé par la découverte d'une IOP dans un bilan d'infertilité

Il n'est pas rare que l'on dépiste une IOP occulte dans un bilan d'infertilité devant une AMH basse et un CFA diminué.

L'AMH basse, alors que la patiente a des cycles réguliers ovulatoires, n'est pas un facteur d'infertilité en lui-même. En effet, dans une population de 750 femmes (âge moyen 33 ans, intervalle entre 30-44 ans) sans antécédent d'infertilité essayant de concevoir depuis moins de 3 mois, la probabilité de conception est la même chez les patientes ayant une AMH < 0,7 ng/mL que chez les patientes ayant une AMH > 0,7 ng/mL [5].

En revanche, en cas de nécessité d'assistance médicale à la procréation (AMP) lourde, d'indication tubaire ou masculine par exemple, la présence d'une IOP occulte peut compromettre les chances de grossesse en FIV. En effet, l'AMH ainsi que le CFA sont prédictifs du nombre d'ovocytes récupérés à la ponction ovocytaire, lui-même corrélé aux chances de grossesse et de naissances vivantes. La découverte d'une IOP occulte dans un parcours d'AMP lourde, si celle-ci est nécessaire, peut donc amener rapidement les équipes à orienter les couples vers un don d'ovocytes après l'analyse des autres paramètres, tels que l'âge de la patiente et le bilan masculin.

Conclusion

L'IOP débutante et fluctuante est fréquente et peut poser des problèmes diagnostiques et de prise en charge. Les nouvelles techniques d'analyse géné-

tique vont permettre de déterminer de plus en plus de gènes impliqués dans cette pathologie. Concernant la prise en charge, il faut savoir dépister quelques formes particulières, en particulier les formes dissociées où une préservation est possible et indiquée.

Dans les formes d'IOP occultes ou fluctuantes, le médecin doit rassurer la patiente en expliquant que la grossesse est possible, mais également l'informer que la durée de fertilité est réduite. En l'absence de projet parental, une préservation ovocytaire est discutée selon l'âge, si toutefois la réserve folliculaire est suffisante pour espérer recueillir suffisamment d'ovocytes à la ponction.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOUILLY J, BEAU I, BARRAUD S *et al.* Identification of multiple gene mutations accounts for a new genetic architecture of primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016;101:4541-4550.
2. CONWAY GS. Premature ovarian failure and FMR1 gene mutations: an update. *Ann Endocrinol*, 2010;71:215-217.

POINTS FORTS

- Dans les formes débutantes et fluctuantes d'insuffisance ovarienne primitive (IOP), il faut penser à faire un bilan génétique et, si possible, envoyer la patiente dans un centre de référence pour les IOP, pour une analyse plus approfondie par NGS d'un panel de gènes impliqués dans l'IOP.
- Un terrain auto-immun, en particulier une maladie d'Addison associée à une forme dissociée d'IOP, doit évoquer une ovarite auto-immune. Dans cette étiologie, il faut proposer une préservation ovocytaire.
- En cas d'AMH basse isolée, la fertilité est conservée mais sur une durée plus courte, incitant à ne pas différer le projet parental.
- En cas de nécessité d'AMP lourde, pour une étiologie tubaire ou masculine par exemple, la prise en charge en "intraconjugale" est discutée au cas par cas selon la profondeur de l'IOP, l'âge et les autres paramètres d'infertilité. Si elle n'est pas possible, la patiente est orientée vers un don d'ovocytes.

3. WELT CK, FALORNI A, TAYLOR AE *et al.* Selective theca cell dysfunction in autoimmune oophoritis results in multifollicular development, decreased estradiol, and elevated inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90:3069-3076.
4. LA MARCA A, MARZOTTI S, BROZZETTI A *et al.* Primary ovarian insufficiency due to steroidogenic cell autoimmunity is associated with a preserved pool of functioning follicles. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;94:3816-3823.
5. STEINER AZ, PRITCHARD D, STANCZYK FZ *et al.* Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age. *JAMA*, 2017;318:1367-1376.

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