

Gynécologie

Insuffisance ovarienne prématurée : diagnostic et prise en charge

RÉSUMÉ : L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), caractérisée par une absence de règles d'au moins 4 mois et un taux de FSH > 25 UI/L avant l'âge de 40 ans, constitue un motif non rare de consultation en gynécologie. Après élimination d'une origine iatrogène, les explorations étiologiques consistent à réaliser un caryotype, une recherche de pré-mutation *FMR1* et un bilan auto-immun. Les technologies plus récentes d'exploration moléculaire ont permis d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans la survenue d'une IOP, ayant pour conséquence des enquêtes familiales pouvant aider à proposer des attitudes préventives de préservation de la fertilité. De plus, la meilleure connaissance des risques associés à l'IOP, essentiellement osseux et cardiovasculaires, implique une surveillance et une prise en charge thérapeutique adaptée, nécessitant la prescription d'un traitement hormonal substitutif. Enfin, le don d'ovocyte permet le plus souvent de mener des projets de grossesse si les patientes le souhaitent.



L. MAITROT-MANTELET
Unité de Gynécologie endocrinienne,
Hôpital Port-Royal, PARIS.

■ Définition de l'IOP

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est définie par une absence de règles de plus de 4 mois survenant avant l'âge de 40 ans, associée à un taux de FSH élevé (> 25 UI/L), contrôlé à deux reprises à 4 semaines d'intervalle [1]. Elle se distingue de la baisse de réserve ovarienne, caractérisée par un taux d'AMH et un compte des follicules antraux bas, souvent diagnostiquée au moment d'un bilan d'infertilité.

L'IOP concerne environ 1 % des femmes de moins de 40 ans, dont une femme sur 1 000 avant l'âge de 30 ans : il s'agit donc d'un motif non rare de consultation en gynécologie [2].

■ Les symptômes

L'IOP induit une carence en estrogènes, responsable de signes fonctionnels similaires à ceux survenant classiquement

en péri-ménopause : troubles du cycle, syndrome climatérique... Cependant, il existe une fluctuation possible des troubles du cycle, avec alternance de phases de spanioménorrhée ou d'aménorrhée mais parfois persistance de cycles réguliers.

L'interrogatoire est un temps très utile pour faire préciser :

- l'ancienneté des troubles du cycle et des signes climatériques ainsi que leur sévérité ;
- la notion d'IOP ou de "ménopause avancée" dans la famille. En effet, dans 10 à 15 % des cas, il existe une histoire familiale d'IOP [3] suggérant une cause génétique ;
- l'existence de retards mentaux surtout chez les garçons de la famille ;
- les antécédents médico-chirurgicaux et les traitements potentiellement à risque d'IOP ;
- l'existence de maladies auto-immunes personnelles ou d'un contexte familial pouvant évoquer une polyendocrinopathie.

Gynécologie

Il faut enfin aborder le désir d'enfant éventuel, l'IOP constituant un motif non rare de consultation pour infertilité.

Les étiologies

Les IOP peuvent être de causes iatrogènes, génétiques ou auto-immunes.

1. Les causes iatrogènes

- Les chimiothérapies, surtout à base de dérivés alkylants :
 - à haut risque : cyclophosphamide, ifosfamide, chlorméthine, busulfan, melphalan, procarbazine, chlorambucil ;
 - à risque intermédiaire : sels de platine et doxorubicine [4].
- Les antécédents de radiothérapie, avec un risque plus important en fonction de la dose et de l'âge à l'irradiation :
 - pour une tumeur abdominale de l'enfant, une dose de 15-60 Gy est associée à une IOP dans 90 % des cas ;
 - une dose pelvienne > 6 Gy à l'âge adulte est associée à une IOP dans 80 % des cas ;
 - une dose de 4 Gy est associée à une destruction à 50 % du capital folliculaire [5].
- La chirurgie ovarienne est également pourvoyeuse d'IOP notamment après kystectomie dans un contexte d'endométriose ou de kystes d'autre nature.

2. Les causes génétiques

- Certaines causes génétiques d'IOP sont connues depuis longtemps et sont retrouvées lors de la réalisation du caryotype qui doit être systématique en cas d'IOP. Il s'agit des anomalies de nombre (syndrome de Turner, triple X) ou de structure (délétion ou translocation du chromosome X/autosome) des chromosomes, qui représentent l'étiologie la plus fréquente. Dans le cas particulier du syndrome de Turner, la présentation clinique est très variable, en fonction du pourcentage de mosaïcisme, allant d'une aménorrhée primaire avec impubérisme

à la survenue de grossesse spontanée [6], mais son diagnostic reste indispensable en raison des complications associées, notamment cardiovasculaires [7].

- Parmi les causes génétiques d'IOP isolée, le **syndrome de l'X fragile** doit être systématiquement recherché. Il est lié à une mutation sur le gène *FMR1* (*Fragile mental retardation*) situé en Xq27 et est associé à des retards mentaux, surtout chez les garçons, et à une IOP d'apparition variable dans le temps chez les femmes, liée à une répétition anormale de triplets CGG dont le nombre varie (chez le sujet atteint > 200 ; chez le sujet prémuté, asymptomatique et transmetteur, entre 50-200 ; chez le sujet sain < 50). Environ 20 % des femmes prémutées développent une IOP [8]. Même si la probabilité d'identifier une prémutation est rare (3 % dans les cas sporadiques, 16 % dans les cas familiaux d'IOP), la recherche doit être effectuée systématiquement en raison du conseil génétique qui en découle :
 - pour la patiente, en raison d'une fluctuation possible de l'insuffisance ovarienne et du risque de donner naissance à un enfant atteint du syndrome de l'X fragile ;
 - la deuxième raison est l'impact du conseil génétique au niveau familial.
- Plusieurs gènes ont été identifiés comme étant responsables d'IOP syndromique, répertoriés dans le **tableau I** [9]. Dans ce contexte, la demande d'ana-

lyse génétique doit être guidée par l'anamnèse et l'examen clinique précis. Le syndrome du blépharophimosis-ptosis-épicanthus (BPES), lié à une mutation dans le gène *FOXL2*, est rare. Il doit être évoqué en cas de malformation des paupières. En cas de surdité neurosensorielle, il faut penser au syndrome de Perrault. Le syndrome APECED (*Autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*) est une maladie associant différentes pathologies auto-immunes, liée à des mutations dans le gène *AIRE*. Enfin, d'autres syndromes rares tels que la galactosémie, l'ataxie-télangiectasie et la pseudo-hypparathyroïdie de type 1a peuvent être associés à une IOP.

- Les nouveaux outils de génétique tels que l'analyse chromosomique par puce à ADN et le séquençage de nouvelle génération ont permis d'identifier des gènes impliqués dans la survenue d'une IOP, parmi lesquels *NOBOX*, *BMP15* ou *GDF9* sont les plus fréquemment impliqués [10].

3. Les causes auto-immunes

La thyroïdite, le diabète de type 1 et la maladie d'Addison sont à rechercher.

Les explorations étiologiques

De ces étiologies découlent les examens à pratiquer systématiquement devant

Syndrome ou maladie	Gène(s)	Transmission	Fréquence
BPES	<i>FOXL2</i>	AD	2-3 %
Syndrome de Perrault	<i>HSD17B4</i>	AR	< 1/1 000 000
	<i>HARS2</i>	AR	
	<i>CLPP</i>	AR	
	<i>LARS2</i>	AR	
	<i>C10orf2</i>	AR	
Galactosémie	<i>GALT</i>	AR	Inconnue
Pseudo-hypparathyroïdie de type 1a	<i>GNAS1</i>	AD maternel	Inconnue
APECED	<i>AIRE</i>	AD ou AR	1-9/1 000 000
Ataxie-télangiectasie	<i>ATM</i>	AR	1-9/1 000 000

Tableau I : Syndromes cliniques ou maladies associant une IOP (d'après [9]). AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant.

une IOP non iatrogène. Les explorations génétiques qui doivent être réalisées systématiquement en première intention dans le bilan d'une IOP sont un caryotype et une recherche de pré-mutation du gène *FMR1* pour éliminer un syndrome de l'X fragile.

Le bilan auto-immun doit comprendre une glycémie à jeun, un dosage de TSH, des anticorps antithyroïdiens et des anticorps antisurréaliens. Les anticorps anti-ovaires ne doivent pas être demandés car leur manque de spécificité les rend non contributifs.

■ Le retentissement

Les conséquences de l'IOP peuvent se manifester à court terme par une infertilité et à moyen/long terme par la survenue de complications cardiovasculaires (CV) et osseuses secondaires à la carence estrogénique.

1. La fertilité

En cas de désir de grossesse, si la stimulation en vue d'une FIV est le plus souvent impossible, le recours à un don d'ovocyte représente une alternative à proposer. Une grossesse spontanée est cependant toujours possible dans les IOP fluctuantes. Une série française rapporte 23 % de reprise des cycles dans une série d'IOP essentiellement secondaires, survenant surtout la première année suivant le diagnostic et, parmi ces femmes, la fonction ovarienne persistait chez 44 % après 5 ans et 26 % après 10 ans. Le taux de grossesse était de 3-5 % dans la cohorte d'ensemble et de 15,3 % chez les femmes ayant repris une activité ovarienne [11].

2. Les complications cardiovasculaires

Une des premières grandes cohortes ayant montré l'influence de l'âge à la ménopause sur la mortalité CV a été une étude hollandaise [12]. Une population de 12 115 femmes ménopausées a été suivie jusqu'à 20 ans. 824 femmes sont décé-

dées d'une cause CV. La mortalité CV était d'autant plus élevée que la ménopause était survenue tôt, ceci analysé par tranches d'âge : avant 40 ans, avant 45 ans et avant 50 ans. Pour chaque année de retard de l'âge à la ménopause, un gain de mortalité CV de 2 % était observé.

Dans une méta-analyse publiée en 2006, le risque relatif (RR) de morbidité CV associé à une ménopause précoce (< 40, < 45, < 49 ans selon les études) ajusté sur le tabac et l'âge était de 1,38 (IC 95 % : 1,21-1,58). L'ovariectomie était associée à un risque majoré de 2,62 (IC 95 % : 2,05-3,35) [13].

Une autre méta-analyse a aussi analysé l'effet de l'âge à la ménopause sur le risque d'AVC. Il existe une augmentation des AVC prévenue par un traitement estrogénique (il s'agit ici des estrogènes conjugués équinés) si le traitement est donné avant 50 ans [14].

3. Les complications osseuses

Plusieurs études ont montré que la masse osseuse est d'autant plus basse que l'IOP survient tôt et l'ostéoporose plus précoce

POINTS FORTS

- L'IOP, caractérisée par une absence de règles d'au moins 4 mois et un taux de FSH > 25 UI/L avant l'âge de 40 ans, constitue un motif non rare de consultation en gynécologie.
- Les explorations à réaliser systématiquement dans le bilan étiologique d'une IOP non iatrogène sont un caryotype, une recherche de pré-mutation du gène *FMR1* et un bilan auto-immun.
- Le retentissement osseux et cardiovasculaire implique une surveillance et une prise en charge thérapeutique adaptée, nécessitant la prescription d'un traitement hormonal substitutif.
- En cas de désir de grossesse, le recours au don d'ovocyte est souvent nécessaire. Une grossesse spontanée est cependant toujours possible dans les IOP fluctuantes.
- En cas d'antécédents familiaux d'IOP, un conseil génétique doit être proposé, ayant comme conséquence des attitudes préventives de préservation de la fertilité.

si l'IOP est chirurgicale par rapport à une IOP spontanée. Cependant, la fréquence redevient la même après l'âge de 50 ans [15]. La réalisation d'une ostéodensitométrie ainsi qu'un dosage de vitamine D doivent être systématiques.

■ La prise en charge thérapeutique

Elle sera adaptée au désir ou non de grossesse de la patiente et en prenant en compte ses facteurs de risque.

En l'absence de désir de grossesse, une contraception peut être nécessaire, surtout en cas d'IOP fluctuante. On fera appel à une contraception estroprogestative en l'absence de contre-indication vasculaire ou à une contraception mécanique non hormonale associée à un traitement hormonal substitutif.

En cas de déficit ovarien complet ou de désir de grossesse potentiel, un traitement hormonal substitutif par estradiol et progestérone ou progestatif sera proposé, plutôt en séquentiel permettant de récupérer des règles selon le souhait

I Gynécologie

de la patiente. Les doses proposées sont plus élevées que dans les traitements hormonaux de la ménopause. Le consensus actuel est de poursuivre le traitement jusqu'à 50/51 ans (âge moyen de la ménopause) puis de discuter la poursuite du traitement en fonction du contexte clinique et avec la patiente. Un complément vitaminique D est prescrit en cas de carence. Les apports calciques doivent être évalués et la ration calcique bien expliquée à la patiente. L'activité sportive doit être encouragée.

L'efficacité thérapeutique sera évaluée aussi sur les signes fonctionnels. Une association à des estrogènes topiques est parfois utile ainsi que certains conseils pour améliorer la vie sexuelle.

Une évaluation régulière des facteurs de risque vasculaire (IMC, tension artérielle, lipides, glycémie, tabac) sera pratiquée et des mesures thérapeutiques adaptées. Il est parfois nécessaire d'envisager une exploration vasculaire en cas d'IOP prolongée avec des facteurs de risque particuliers compte tenu des données sur la morbi-mortalité CV.

Enfin, une prise en charge psychologique doit être systématiquement proposée compte tenu des répercussions de l'annonce de ce diagnostic chez une femme jeune.

BIBLIOGRAPHIE

1. Management of women with premature ovarian insufficiency. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. December 2015.
2. DE VOS M, DEVROYE P, FAUSER BCJM. Primary ovarian insufficiency. *Lancet*, 2010;376:911-921.
3. TUCKER EJ, GROVER SR, BACHELOT A *et al*. Premature Ovarian Insufficiency: New Perspectives on Genetic Cause and Phenotypic Spectrum. *Endocrine Reviews*, 2016;37:609-635.
4. WALLACE WH, ANDERSON RA, IRVINE DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*, 2005;6:209-218.
5. SCHMIDT KT, LARSEN EC, ANDERSEN CY *et al*. Risk of ovarian failure and fertility preserving methods in girls and adolescents with a malignant disease. *BJOG*, 2010;117:163-174.
6. BERNARD V, DONADILLE B, ZENATY D *et al*. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner Syndrome. *Hum reprod*, 2016;31:782-788.
7. GRAVHOLT CH, ANDERSEN NH, CONWAY GS *et al*. Clinical practice guidelines for the care of girls with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*, 2017;177:G1-G70.
8. HAGERMAN RJ, HAGERMAN PJ. The fragile X premutation: into the phenotypic fold. *Curr Opin Genet Dev*, 2002;12:278-283.
9. HYON C, DODÉ C. From karyotype to gene: genetic investigations in premature ovarian failure in 2017? *Médecine de la reproduction, gynécologie et endocrinologie*, 2017;19:11-20.
10. QIN Y, JIAO X, SIMPSON JL *et al*. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update*, 2015;21:787-808.
11. BACHELOT A, NICOLAS C, BIDET M *et al*. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017;86:223-228.
12. VAN DER SCHOUW YT, VAN DER GRAAF Y, STEYERBERG EW *et al*. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet Lond Engl*, 1996;347:714-718.
13. ATSMAS F, BARTELINK ML, GROBBEE DE *et al*. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*, 2006;13:265-279.
14. ROCCA WA, GROSSARDT BR, MILLER VM *et al*. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause*, 2012;19:272-277.
15. HALLER-KIKKATALO K, UIBO R, KURG A *et al*. The prevalence and phenotypic characteristics of spontaneous premature ovarian failure: a general population registry-based study. *Hum Reprod Oxf Engl*, 2015;30:1229-1238.

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