

REVUES GÉNÉRALES

Endocrinologie

Dépistage, bilan et pronostic de l'insuffisance ovarienne prématurée

RÉSUMÉ : L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est une anomalie ovarienne primitive ou secondaire. Elle se caractérise par une déplétion folliculaire (primaire ou secondaire) ou par un blocage de la maturation folliculaire. C'est une maladie affectant approximativement 1 % des femmes à 40 ans dont l'étiologie demeure indéterminée dans la majorité des cas.

Sur le plan diagnostique, les patientes avec une IOP peuvent présenter une infertilité primaire ou secondaire et/ou syndrome climatérique : sécheresse vaginale, bouffées de chaleur, anxiété. L'IOP se définit sur le plan hormonal par une élévation des gonadotrophines (LH et FSH) associée à des taux bas d'estradiol et des peptides gonadiques effondrés.

La déplétion hormonale estrogénique aurait des effets indésirables, cardiovasculaires, métaboliques, neuropsychiques et osseux, menant notamment à une ostéoporose précoce, d'où l'importance d'un traitement hormonal substitutif chez ces femmes jeunes.



→ C. NICOLAS, A. BACHELOT, PH. TOURAINE

Hôpitaux universitaires
Pitié-Salpêtrière – Charles Foix,
Service d'Endocrinologie et
Médecine de la Reproduction,
Centre de Référence des Maladies
endocriniennes rares de la Croissance
et Centre de référence des Pathologies
gynécologiques rares, PARIS.

Définition de l'IOP

Chez la femme, vers 51 ans, survient de manière physiologique la ménopause. Elle est à différencier de l'insuffisance ovarienne prématurée qui survient par définition avant l'âge de 40 ans. Le diagnostic d'IOP est posé chez une femme sur des critères à la fois cliniques [1, 2] : aménorrhée primaire ou secondaire depuis plus de 4 mois, et biologiques : baisse de l'estradiolémie (< 50 pg/mL) associée à des taux de gonadotrophines élevés sur deux dosages réalisés à au moins 1 mois d'intervalle. La valeur retenue est un taux de FSH supérieur à 30 mUI/L.

L'insuffisance ovarienne prématurée regroupe plusieurs dénominations. La difficulté dans sa définition tient probablement de tableaux cliniques et étiologiques très hétérogènes. La première dénomination – ménopause avancée (*early or premature menopause*) – est utilisée pour des ménopauses survenant

avant l'âge de 40 ans ou entre 40 et 45 ans. Sa connotation est péjorative pour les patientes et ne devrait donc plus être utilisée. Le terme d'insuffisance ovarienne prématurée, utilisée par Albright en 1942, est le plus adéquat et reste encore le plus utilisé par les auteurs. Avec le développement de l'assistance médicale à la procréation et des protocoles de stimulation, sont apparus les termes de baisse, d'insuffisance de réserve ovarienne ou de patientes dites "mauvaises répondeuses". Leurs définitions, très variables, ne sont souvent pas cliniques mais basées sur l'évaluation biologique de la réserve ovarienne ou sur leur réponse biologique aux gonadotrophines recombinantes [3].

Épidémiologie

L'insuffisance ovarienne prématurée affecte un peu plus de 1 % des femmes avant 40 ans, 1/1 000 avant 30 ans et 1/10 000 avant l'âge de 20 ans [1]. Les

REVUES GÉNÉRALES

Endocrinologie

formes d'IOP familiales sont peu fréquentes, estimées à 14 % dans notre centre [4].

Les facteurs de risque restent discutés. Une étude portant sur 14 620 femmes aux États-Unis [5] rapporte également que le tabagisme et un faible niveau d'éducation sont liés à une ménopause plus précoce, tandis que l'utilisation d'une contraception estroprogestative et la grande parité seraient liées à une ménopause plus tardive. Cependant, dans une cohorte italienne regroupant 15 253 femmes âgées de plus de 55 ans, le risque d'une ménopause survenant entre 40 et 45 ans ou d'une IOP n'était pas associé au niveau d'éducation, au tabagisme ni à l'utilisation d'une contraception estroprogestative. Seules la parité et une longue durée des cycles seraient des facteurs protecteurs.

La prévalence de l'IOP varie avec l'ethnie : dans l'étude SWAN [6], portant sur 11 653 femmes, la prévalence de l'IOP est beaucoup plus importante chez les Africaines (1,4 %) et chez les Caucasiennes (1 %) que chez les patientes d'origine asiatique : Japonaises (0,1 %) et Chinoises (0,5 %).

Diagnostic clinique

Il existe deux types de présentations de l'insuffisance ovarienne selon qu'il y ait un développement pubertaire spontané initié ou non chez la patiente.

La présentation à l'âge pubertaire est celle associant un développement pubertaire absent ou incomplet à une aménorrhée primaire. Du fait de l'absence d'imprégnation estrogénique préalable, les patientes en aménorrhée primaire ou primo-secondaire ne présentent généralement pas un syndrome climatérique.

Dans notre centre [4], sur 439 femmes avec une IOP idiopathique, 117 (26 %) étaient en aménorrhée primaire (35 %

ou avaient une IOP apparue avant l'âge de 18 ans (65 %). L'âge médian au diagnostic était de $17,7 \pm 3,5$ ans avec, chez les femmes en aménorrhée primaire, une puberté non débutée ou inachevée (Tanner 1-3) chez 70 % d'entre elles. Concernant le diagnostic étiologique, 20 % avaient un antécédent familial d'IOP au premier degré, comparable à la cohorte d'adultes.

L'apparition post-pubertaire de la maladie représente la majorité des cas. Ainsi, dans notre centre, 76 % des patientes 46,XX avec une IOP, présentaient une aménorrhée secondaire avec une puberté normale [7]. Les troubles climatériques témoignent d'une privation estrogénique et attirent l'attention du clinicien.

Diagnostic biologique

1. Les gonadotrophines et l'estradiol

L'élévation de la FSH est usuellement plus marquée que celle de la LH, et son taux supérieur à 30 UI/L est la valeur discriminative retenue majoritairement par les auteurs. Durant la phase d'installation de l'IOP qui peut être variable dans le temps, il peut exister des fluctuations des taux des gonadotrophines. Deux taux réalisés à un mois d'intervalle doivent donc être réalisés pour diagnostiquer l'IOP [2] avec, de manière concomitante, une estradiolémie effondrée. Si les taux de LH sont supérieurs à ceux de la FSH, il faut d'emblée penser à une ovarite auto-immune, marquant ainsi une atteinte préférentielle de la thèque.

2. Peptides gonadiques

>>> L'inhibine B [7] est un peptide sécrété par les cellules de la granulosa et, dans une moindre portion, par les cellules de la thèque. Elle est décrite comme un marqueur de la croissance des follicules pré-antraux et antraux. Son action sur la FSH est frénatrice.

Lorsque le stock de follicules décline, les taux d'inhibine B diminuent.

>>> L'AMH est une protéine, facteur de croissance appartenant à la famille des TGF bêta. L'AMH est produite par les cellules de la granulosa, et est désormais connue pour être le reflet du stock folliculaire restant. Elle reflète la capacité folliculaire à rentrer en croissance sous l'action de la FSH. Les taux d'AMH ont ainsi une corrélation positive avec la réserve ovarienne et négative avec l'âge.

Notre équipe a publié une étude parue en 2006 évaluant les taux d'AMH chez 48 patientes avec une IOP idiopathique [8], la corrélation entre les taux d'AMH et le nombre de follicules à la biopsie ovarienne et l'immunoexpression d'AMH ovarienne chez ces femmes. Ces 48 patientes avaient une présentation clinique de leur maladie variable : de l'aménorrhée primaire avec un retard pubertaire à l'aménorrhée secondaire avec puberté normale.

De manière attendue, les taux d'AMH, d'estradiol et d'inhibine B étaient bas en comparaison avec ceux d'une population contrôle, tandis que les taux de FSH et LH étaient élevés. Cependant, les taux d'AMH étaient significativement plus élevés chez les patientes ayant 15 follicules ou plus à la biopsie comparativement à celles qui avaient 5 follicules au plus. Il n'y avait pas de patientes avec 5 à 15 follicules à la biopsie. Pour les ovaires normaux, l'expression de l'AMH était exclusivement retrouvée dans les cellules de la granulosa et apparaissait à un stade intermédiaire du développement folliculaire. Dans les ovaires de femmes en IOP, il n'y avait pas d'expression de l'AMH dans les follicules primordiaux et une expression dans les follicules secondaires. Cependant, tous les follicules étaient anormaux à l'histologie. Cela suggère un défaut dans le développement antral.

REVUES GÉNÉRALES

Endocrinologie

Diagnostic morphologique

1. L'échographie

Celle-ci doit être systématique dans le bilan d'une IOP. Elle permet de préciser la taille des ovaires, leur aspect et le compte folliculaire antral. La surface ovarienne normale se situe entre 2 et 6 cm². Cependant, l'échographie pelvienne est un examen opérateur dépendant et peu reproductible. De plus, l'apport de l'échographie peut être limité pour la visualisation des follicules de petite taille, et une étude comparative échographie *versus* analyse histologique retrouve la supériorité de cette dernière dans l'analyse de cette réserve [9].

2. IRM pelvienne

L'IRM pelvienne peut être contributive lorsqu'il existe une mauvaise échogénicité, mais n'est pas systématique.

3. Ostéodensitométrie

L'ostéodensitométrie n'est pas un examen participant au diagnostic de l'IOP. Cependant, il est important d'évaluer le retentissement osseux de la carence estrogénique et de pouvoir suivre son évolution sous traitement hormonal substitutif. **Le tableau I** résume ces principaux examens à demander pour le diagnostic d'une IOP.

Hormonaux	● LH ● FSH ● Estradiol ● TSH
Peptides gonadiques	● AMH ● Inhibine B
Anticorps	● Anti-ovariens ● Antisurrénaux (anti-21 hydroxylase) ● Antithyroïdiens (anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline)
Morphologique	● Échographie pelvienne avec taille de l'utérus, des ovaires et compte folliculaire antral ● Ostéodensitométrie

TABEAU I : Principaux examens à demander pour le diagnostic d'une IOP.

POINTS FORTS

- ⇒ L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est une anomalie ovarienne primitive ou secondaire. C'est une maladie affectant approximativement 1 % des femmes avant 40 ans.
- ⇒ Le diagnostic d'IOP est posé devant une aménorrhée primaire ou secondaire depuis plus de 4 mois associée à une baisse du taux d'estradiol (< 50 pg/mL) et un taux de FSH supérieur à 30 mUI/L sur deux dosages réalisés à au moins 1 mois d'intervalle. Les formes familiales sont peu fréquentes et les facteurs de risque discutés.
- ⇒ Une reprise de la fonction ovarienne concerne 25 % des patientes avec des possibilités de grossesses faibles mais non nulles.

Reprise de la fonction ovarienne

La possibilité d'une reprise transitoire de la fonction ovarienne existe chez les femmes présentant une IOP [4], ce qui différencie l'IOP d'une ménopause.

Différents paramètres cliniques, biologiques ou radiologiques peuvent être des marqueurs de cette reprise [10] : une reprise spontanée des menstruations (implique une imprégnation estroprogestative suffisante) et/ou un taux de FSH inférieur à 15 mUI/mL (implique la réapparition du rétrocontrôle négatif ovarien sans toutefois prédire une ovulation) [11, 12].

La croissance folliculaire peut être appréciée par un monitoring échographique et biologique, mettant en évidence des cycles ovulatoires : dans 12 à 46 % des cas selon les études avec ou sans traitement de l'infertilité [11].

Enfin, la grossesse est un événement rare mais non nul puisqu'on estime la fréquence de survenue d'une grossesse après le diagnostic d'une IOP idiopathique entre 3 et 10 %. Ces grossesses surviennent principalement à l'instauration du traitement hormonal substitutif, suggérant un effet bénéfique freinateur du THS sur les gonadotrophines.

Dans notre centre, avec une cohorte importante de 542 femmes avec une IOP idiopathique incluses de 1998 à 2013, la reprise d'activité ovarienne concernait 24 % d'entre elles avec 77 % de reprise l'année suivant le diagnostic. Au sein de cette population, le taux de grossesse spontanée était de 18 %.

Des facteurs prédictifs de reprise ont pu être définis. Comme on pouvait l'imaginer, ce sont les formes avec une certaine activité ovarienne résiduelle qui sont les plus propices à avoir une reprise. Ainsi, les patientes en aménorrhée secondaire avec des taux non effondrés d'estradiol ou d'inhibine B,

avec la présence de follicules à l'échographie, sont les meilleures candidates.

Étiologies

Les étiologies de l'insuffisance ovarienne prématurée sont multiples et peuvent être classées entre étiologies primaires (chromosomique, génétique, auto-immune) et secondaires (iatrogènes : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie).

Le caryotype s'impose avec la recherche d'une anomalie chromosomique. Le syndrome de Turner est la première étiologie de l'insuffisance ovarienne prématurée. On recherche également une prémutation du gène FMR1 responsable chez les garçons du syndrome de l'X fragile.

Une recherche d'auto-immunité endocrinienne est également réalisée dans notre centre, notamment en présence de signes cliniques d'orientation (insuffisance surrénalienne ou dysthyroïdie) avec les anticorps anti-ovariens, surrénaliens qui – en cas de positivité – devront faire rechercher une insuffisance surrénalienne et les anticorps antithyroïdiens.

Conclusion

L'IOP est définie par la survenue précoce de l'épuisement de la fonction ovarienne. Elle concerne 1 % des femmes avant l'âge de 40 ans. Il s'agit

donc d'un diagnostic rare hors contexte médical de chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie ovarienne, mais non exceptionnel.

La symptomatologie clinique diffère selon qu'il y ait eu ou non initialement un fonctionnement ovarien, avec une imprégnation estrogénique suffisante pour déclencher la puberté. En post-pubertaire, la symptomatologie est tout à fait identique à celle observée au cours d'une ménopause, à savoir une aménorrhée associée à une élévation de la FSH (> 30 UI/L à deux reprises) avec une chute estrogénique. L'IOP représente entre 4 et 18 % des causes des aménorrhées primaires et de 10 à 28 % des causes des aménorrhées secondaires.

Le bilan étiologique est limité, souvent peu concluant, mais mérite d'être entrepris afin d'éliminer une dysgénésie gonadique, une prémutation de FMR1 ou une maladie auto-immune. Dès lors, la prise en charge est symptomatique et se limite essentiellement à la mise en route d'un traitement hormonal substitutif pour éviter les complications à long terme de la carence estrogénique et à la discussion des alternatives en matière de procréation dominées actuellement par le don d'ovocyte.

Bibliographie

1. COULAM CB, ADAMSON SC, ANNEGERS JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 1986;67:604-606.
2. WELT CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008;68:499-509.
3. FERRARETTI AP, LA MARCA A, FAUSER BC *et al*. ESHRE consensus on the definition of poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization the bologna criteria. *Human Reprod*, 2011;26:1616-1624.
4. BACHELOT A, ROUXEL A, MASSIN N *et al*. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol*, 2009;161:179-187.
5. LUBORSKY JL, MEYER P, SOWERS MF *et al*. Premature Menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Human Reprod*, 2003;18:199-206.
6. GOLD EB, BROMBERG J, CRAWFORD S *et al*. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol*, 2011;153:865-874.
7. SOWERS MR, EYVAZZADEH AD, MCCONNELL D *et al*. Anti-Müllerian Hormone and Inhibin B in the Definition of Ovarian Aging and the Menopause Transition. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008;93:3478-3483.
8. MÉDURI G, MASSIN N, GUIBOURDENCHE J *et al*. Serum anti-Müllerian hormone expression in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod*, 2007;22:117-123.
9. MASSIN N, GOUGEON A, MÉDURI G *et al*. Significance of ovarian histology in the management of patients presenting a premature ovarian failure. *Hum Reprod*, 2004;19:2555-2560.
10. BIDET M, TOURAINE P. Prise en charge étiologique des IOP et approches thérapeutiques de l'infertilité. *Médecine Clinique, Endocrinologie et Diabète*, 2009;42.
11. NELSON LM, ANASTI JN, KIMZEY LM *et al*. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994;79:1470-1475.
12. WELT CK, HALL JE, ADAMS JM *et al*. Relationship of estradiol and inhibin to the follicle-stimulating hormone variability in hypergonadotropic hypogonadism or premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90:826-830.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.