

PRISE EN CHARGE ÉTIOLOGIQUE DES INSUFFISANCES OVARIENNES PRIMITIVES (IOP) ET APPROCHES THÉRAPEUTIQUES DE L'INFERTILITÉ

par **Maud BIDE**T et **Philippe TOURAINE** (Paris)

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est définie par une cessation des menstruations avant l'âge de 40 ans associée à un taux de FSH supérieur à 30 UI/l à deux reprises. À l'exception des IOP secondaires à la chimiothérapie et/ou radiothérapie, ou des IOP associées à un syndrome de Turner, la majorité des IOP sont dites idiopathiques. Cependant parmi ces IOP, certaines associations avec des maladies auto-immunes et/ou avec des anomalies génétiques (FMR1, FOXL2, RFSH, anomalies de l'X, BMP15...) peuvent être mises en évidence, avoir un retentissement sur la prise en charge des patientes, permettre une meilleure compréhension des phénomènes d'ovogenèse et d'IOP et doivent être recherchées. L'IOP a deux conséquences : une hypo-estrogénie pour laquelle ces patientes recevront un traitement hormonal substitutif et une infertilité. Une certaine activité ovarienne et des grossesses spontanées (3 à 10 % selon les séries) sont rapportées chez ces patientes. Existe-t-il des facteurs prédictifs d'une fonction ovarienne intermittente, des traitements susceptibles de favoriser une ovulation ou une grossesse chez les patientes IOP? Si des critères cliniques, biologiques, échographiques et/ou histologiques peuvent indiquer une certaine activité ovarienne, aucun ne semble pouvoir prédire la reprise de cycles ovulatoires et/ou la survenue de grossesse. Plusieurs équipes, dont nous rapportons les études contrôlées, ont tenté de favoriser la survenue d'ovulation et de grossesse par différents protocoles chez des patientes atteintes d'IOP. À l'exception d'une équipe égyptienne, dont les résultats doivent être confirmés, aucune n'a montré un réel bénéfice en terme d'ovulation d'un protocole spécifique.

Mots-clé : insuffisance ovarienne prématurée, traitement hormonal substitutif, gonadotrophines, grossesse.

INTRODUCTION

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est définie par une cessation définitive des menstruations avant l'âge de 40 ans associée à un taux de gonadotrophines élevé (FSH > 30 mUI/ml) sur deux prélèvements distincts à quelques semaines d'intervalle (1). Sa prévalence est d'environ 1 % chez les femmes âgées de moins de 40 ans. Les IOP forment un groupe hétérogène aux causes multiples : iatrogènes, virales, auto-immunes, génétiques. Cependant la majorité des IOP sont dites idiopathiques. Les conséquences de cette IOP sont essentiellement doubles : une carence estrogénique pour laquelle les patientes recevront un THS et une infertilité. L'IOP est parfois appelée

à tort ménopause précoce. En effet, des reprises de la fonction ovarienne sont décrites chez un certain nombre de patientes et la survenue de grossesses spontanées est régulièrement rapportée chez ces patientes ; la fertilité spontanée de ces patientes étant de 3 à 10 % selon les séries. Toutefois on peut se demander s'il existe des facteurs prédictifs de cette reprise de fonction ovarienne et si des traitements sont réellement en mesure de favoriser la survenue de grossesse chez ces patientes.

ÉTAT DES LIEUX DES ÉTIOLOGIES DES IOP. LEUR IMPACT DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTES

Les IOP peuvent s'expliquer par trois mécanismes : défaut de constitution du pool de follicules, atrophie accélérée du pool de follicules, blocage de maturation folliculaire. Si 90 % des IOP sont dites idiopathiques, il est indispensable d'identifier certaines causes d'IOP en raison des conséquences directes que cela peut avoir sur la prise en charge de la patiente et/ou le conseil génétique qui devra être proposé par exemple en cas de pré-mutations FMR1. Par ailleurs, la recherche génétique – étude de gènes candidats ou de zones « critiques » du génome pour les IOP – a permis de mettre en évidence des mutations responsables d'IOP et de nouveaux gènes impliqués dans l'ovogenèse, comme récemment, *NR5A1* (2).

AUTO-IMMUNITÉ

Depuis de nombreuses années, des associations entre IOP et maladies auto-immunes ont été observées. Les associations entre IOP et insuffisance surrénalienne isolée ou dysthyroïdie sont les plus largement décrites. Plusieurs études ont aussi rapporté que l'IOP est plus souvent associée à d'autres maladies auto-immunes endocrines (diabète de type 1, hypophysite), ou non endocrines (lupus, myasthénie, maladie de Crohn ou polyarthrite rhumatoïde) (3). Dans certains cas exceptionnels, l'IOP peut s'inscrire dans le cadre de syndrome comme le syndrome APECED (*Auto-immune-Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal-Dystrophy*) qui associe hypoparathyroïdie, candidose cutanéomuqueuse et maladie d'Addison. L'IOP est présente chez 60 % des patientes porteuses de ce syndrome secondaire à une mutation du gène *AIRE* (4). Par conséquent, l'examen clinique recherchera des signes d'auto-immunité, la présence d'une thyroïdite, d'une maladie d'Addison, d'un vitiligo, d'une candidose cutanée. Un dosage de TSH, des anticorps anti-21 hydroxylase et une glycémie à jeun sont recommandés. Ces recherches seront effectuées avec un double objectif : prendre en charge une éventuelle dysimmunité associée à l'IOP et orienter le diagnostic étiologique de l'IOP. Dans certaines IOP, a été mise en évidence la présence d'auto-anticorps anti-ovaires. Malheureusement, ceux-ci sont peu spécifiques et leur signification pathologique reste incertaine (5). Sur le plan histologique, des biopsies ovariennes ont montré dans certains cas un infiltrat inflammatoire dans la thèque interne responsable d'une ovarite ovocytaire.

CAUSES GÉNÉTIQUES

Depuis un peu plus de dix ans, plusieurs causes génétiques ont été mises en évidence dans l'étiopathogénie des IOP. Nous savons à ce jour, que l'âge de la ménopause est déterminé à plus de 60 % par des facteurs génétiques (6). L'implication de la génétique dans les IOP est soulignée par l'existence de formes familiales d'IOP estimée de 5 à 15 % selon les études (7).

Tableau 1. – **Étiologies des insuffisances ovariennes primitives (IOP) et fréquence dans la population générale.**

	Étiologies	Fréquence
Auto-immune	Syndrome d APECED	<1/25000
	Polyendocrinopathie de type II	
	IOP avec maladie auto-immune	
Toxique iatrogène	Chimiothérapie Radiothérapie Ovariectomie Tabac	
Virale	Oreillons	
Génétiques :		
– Chromosome X	Syndrome de Turner	1/2500
	Triple X	1/900
	Délétions du chromosome X	
	Translocation X, autosome	
	Syndrome de l'X fragile	1/590
	Gène BMP15	<10 cas
	Gène NR5A1	< 10 cas
– Autosomes	Mutation du RFSH	<10 cas
	Mutation FSH β	
	Syndrome APECED	
	BPES gène FOXL2	<1/25 000
	Ataxie-télangectasie	1/40 000
	Galactosémie	1/20 000-1/30 000
	Syndrome de Perrault	?
	Gène de l'aromatase	< 10 cas
	Gène de la 17 α -hydroxylase, de la 17-20 desmolase	
	Gène STAR	< 10 cas
	Gène de l'inhibine alpha	< 10 cas
	Gène GDF9	< 10 cas

Anomalies des autosomes

Syndrome de Blépharophimosis-Ptosis-Epicanthus Inversus (BPES)

Il existe deux types de syndrome BPES liés à une mutation du facteur de transcription FOXL2. Classiquement, le BPES1 associe anomalies des paupières et IOP, le BPES2 se caractérisant par une anomalie isolée des paupières (8). Cependant, il existe une variabilité inter- et intra-familiale et une même mutation peut être à l'origine de l'un ou l'autre des types de la maladie.

Ataxie-télangectasie

Maladie autosomique récessive secondaire à une mutation du gène ATM, ses manifestations cliniques sont secondaires à une dégénérescence neurologique progressive, sa gravité étant liée aussi à la prédisposition de ces patients aux cancers et en particulier aux lymphomes. Cette maladie s'accompagne d'une hypoplasie ovarienne. La biopsie ovarienne montre l'absence de follicules primordiaux, suggérant une implication de ce gène dans les premiers stades de l'ovogenèse.

Galactosémie

Cette maladie autosomique récessive rare, secondaire à un déficit enzymatique [*Galactose 1-Phosphate Uridyl Transférase* – (GALT)] associe dans sa forme complète un retard mental, une cataracte précoce, des troubles de la croissance, une insuffisance rénale et hépatique. Le diagnostic est le plus souvent posé dans l'enfance et si une éviction du galactose permet d'éviter les complications organiques aiguës, il ne prévient pas la survenue de l'IOP, présente chez 60 à 70 % des patientes (9). Les lésions ovariennes sont attribuées à un effet toxique du galactose ou de ses métabolites sur les structures folliculaires pendant la vie fœtale ; toutefois d'autres mécanismes ne sont pas exclus.

Mutation du récepteur de la FSH

Une mutation du R-FSH a été décrite initialement en 1995 dans plusieurs familles finlandaises. Dans ces premiers cas, il existait une aménorrhée primaire ou secondaire précoce et la biopsie ovarienne mettait en évidence un blocage de développement folliculaire au stade primaire ou secondaire. Depuis, des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites ont été décrites, associées à des phénotypes moins sévères et un développement de follicules jusqu'au stade pré-antral. Une stimulation par gonadotrophines exogènes à fortes doses chez une patiente porteuse de mutations hétérozygotes, dont l'une avec une activité résiduelle d'environ 30 %, a permis d'obtenir une croissance folliculaire (10).

Mutations du gène de l'inhibine alpha

Le gène de l'inhibine alpha a été proposé comme gène candidat dans l'IOP. Plusieurs études ont suggéré une association possible entre IOP et mutations de l'inhibine alpha ou un polymorphisme de son promoteur. Cependant, l'implication de mutations du gène de l'inhibine alpha a été récemment remise en question (11).

Autres anomalies géniques

Actuellement, plusieurs recherches en cours concernent *GDF9*, gène impliqué dans l'initiation de la croissance folliculaire basale(12), *NOBOX*, facteur de transcription, et *FOXO3a*. Il est encore difficile d'affirmer si ces variants sont des mutations ou des polymorphismes.

Anomalies de l'X

La réalisation d'un caryotype est indispensable chez les patientes IOP. Celui-ci peut, dans un nombre de cas non négligeables, révéler notamment un syndrome de Turner, en particulier une forme mosaïque associé à un phénotype atténué qui devra néanmoins conduire à la réalisation d'un bilan à la recherche de complications associées et tout particulièrement cardio-vasculaires(13).

Délétions et translocations de l'X

La région Xq13-25 du bras long du chromosome X est critique car des délétions à ce niveau sont associées à des IOP. De même des translocations X-autosomes ont permis d'identifier des points de cassure et des régions « critiques » : *POF1* en Xq26-q28 et *POF2* en Xq13.3-q21.1. Les gènes de ces régions et ceux interrompus au niveau des points de cassure des X transloqués constituent des gènes candidats.

X-fragile, FMR1

Le gène *FMR1* associé au syndrome de l'X fragile, est situé sur le bras long de l'X en Xq27.3. Son premier exon est normalement composé de moins de 55 triplets CGG. On

parle de pré-mutation entre 55 et 200 triplets et de mutation au-delà de 200. Une mutation s'accompagne d'un retard mental chez le garçon et d'un phénotype variable chez la fille. Le syndrome de l'X fragile est la première cause de retard mental chez les garçons et la prévalence de la pré-mutation *FMR1* est estimée de 1/250 à 1/450 dans la population générale (14). Des pré-mutations de *FMR1* sont retrouvées chez les patientes IOP dans 15 % des formes familiales mais aussi 5 % des formes sporadiques, ce qui justifie sa recherche en pratique courante.

NR5A1, SF1

Le gène *SF1* ou *NR5A1* code un facteur de transcription impliqué dans le développement de l'axe gonadotrope, des surrénales et des gonades. Des mutations de *NR5A1* étaient jusqu'à maintenant décrites chez des patients XY présentant des anomalies du développement sexuel associées ou non à des insuffisances surrénaliennes. Très récemment, plusieurs équipes françaises ont étudié les sœurs de quatre familles dont les frères présentaient des mutations de *NR5A1* et une dysgénésie gonadique (2). Les sœurs porteuses de mutations de *NR5A1* présentaient un tableau d'IOP sans insuffisance surrénale. Des mutations de *NR5A1* ont aussi été mises en évidence par ces mêmes équipes dans des cas sporadiques d'IOP. Sur le plan histologique, les ovaires étaient dysgénétiques avec une absence totale de cellules germinales.

BMP15

Des mutations homozygotes de *BMP15*, codant un facteur de transcription situé en Xq11.2, sont responsables d'infertilité chez la brebis. Chez l'homme, plusieurs variants ont été identifiés chez des patientes IOP en aménorrhée secondaire (12).

Conseil génétique

La mise en évidence d'une anomalie génétique chez une patiente IOP nécessite un conseil génétique. Dans le cas de la mise en évidence d'une pré-mutation *FMR1* chez une patiente, un conseil génétique doit être proposé à la patiente et aux membres de sa famille. Le diagnostic d'X fragile peut bénéficier théoriquement d'un diagnostic pré-implantatoire ainsi que, le cas échéant, d'un diagnostic anténatal. Par ailleurs, la mise en évidence chez une apparentée non IOP de la même mutation que celle d'une patiente IOP pose le délicat problème du devenir de sa fertilité. Dans le cas de pré-mutations *FMR1*, une récente étude suggère une corrélation entre un nombre de triplets CGG supérieur à 100 et le risque d'IOP (15). Cependant, dans ce cas comme dans d'autres, l'expression phénotypique d'une mutation donnée peut être variable. Selon la dernière loi de bio-éthique de 2004, ces patientes dont la fertilité risque d'être prématurément altérée pourraient théoriquement bénéficier de méthodes de conservation de gamètes et/ou de tissu ovarien. Néanmoins, à ce jour, ces méthodes restent expérimentales, sans compter le risque non négligeable de réduction de la fertilité future que peut faire courir l'ovariectomie unilatérale pour cryopréservation de cortex ovarien. Ces questions doivent bien évidemment être abordées avec les patientes et leur famille (16).

TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF

Les patientes IOP présentent une augmentation du risque d'ostéoporose et de ses complications. Ainsi dans notre cohorte de 357 patientes, 58 % des patientes présentaient deux ans environ après le diagnostic des anomalies de la densité osseuse (17). De plus, ces patientes présentent en théorie un accroissement du risque cardio-vasculaire

lié à l'hypo-estrogénie. Le but du traitement hormonal substitutif est d'éviter la survenue de ces complications. Le traitement peut comporter le 17 β -estradiol sous forme orale ou transdermique associé à un progestatif, de préférence dans un schéma séquentiel. Le risque de grossesse, bien qu'extrêmement faible n'est pas nul chez ces patientes sous ce type de traitement. Les patientes doivent en être informées et une pilule estro-progestative peut être proposée aux jeunes patientes. Il est par ailleurs indispensable d'obtenir l'adhésion des patientes au traitement choisi.

EXISTE-T-IL DES MARQUEURS PRÉDICTIONNELS D'UNE REPRISE DE LA FONCTION OVARIENNE ?

L'insuffisance ovarienne ne signifie pas dans tous les cas un arrêt définitif de toute activité ovarienne. En effet, chez environ 50 % des patientes présentant une aménorrhée de plus de quatre mois avec des gonadotrophines élevées, sans anomalies du caryotype, une activité ovarienne est mise en évidence par la mesure de taux d'estradiol, certes faibles, mais détectables (18-20). De même, lorsqu'un suivi échographique est réalisé chez ces patientes, des structures folliculaires antrales sont retrouvées chez 30 à 60 % d'entre elles (18-20). Une ovulation est mise en évidence chez 11 à 46 % des patientes IOP lorsque des dosages d'estradiol, de progestérone et une échographie pelvienne sont réalisés de manière hebdomadaire sur une période de deux à six mois (19-21). Enfin, des taux de grossesses de 3 à 10 % selon les séries sont rapportés chez ces patientes. Le taux de fausses-couches n'est pas anormalement élevé au cours de ces grossesses, pas plus que celui de complications materno-fœtales (22-23).

CRITÈRES CLINIQUES

Les IOP peuvent se révéler par une aménorrhée primaire associée ou non à un impubérisme, ou par une aménorrhée secondaire. L'aménorrhée primaire semble être un facteur péjoratif à la reprise d'un fonctionnement ovarien. Ainsi Kreiner et al., dans une série de patientes candidates à un don d'ovocytes, n'a observé aucune ovulation parmi les patientes en aménorrhée primaire contre 11,1 % parmi les patientes en aménorrhée secondaire (21). De plus, en début d'installation d'une IOP, une reprise de l'activité ovarienne semble plus fréquente après une courte durée d'aménorrhée (20).

Parmi les causes d'IOP idiopathiques, les causes génétiques à l'origine d'une atrésie accélérée, d'une anomalie de l'ovogenèse ou de la croissance folliculaire ne semblent pas en théorie compatible avec une croissance folliculaire terminale et une ovulation. Par ailleurs, la présence d'auto-anticorps anti-ovaires ou d'une autre auto-immunité ne semble pas être un facteur péjoratif de reprise de fonction ovarienne, mais au contraire de bon pronostic pour certains auteurs (20, 24).

FSH

Chez les patientes IOP, les taux de base de FSH, par définition supérieur à 30-40 UI/l, ne sont pas prédictifs de la réserve ovarienne. Néanmoins, des taux plus faibles de FSH sont associés aux cycles ovulatoires. Chez les patientes IOP comme chez les autres patientes, les taux de FSH sont le reflet du défaut de rétro-contrôle sous la dépendance de l'estradiol et de l'inhibine. La variabilité inter-cycle des taux de FSH et d'estradiol chez une même patiente peut permettre de repérer une reprise de l'activité ovarienne (25).

ÉCHOGRAPHIE PELVIENNE

Des follicules sont visualisés chez 41 à 60 % des patientes IOP en échographie pelvienne. Cependant, la majorité de ces follicules sont probablement non fonctionnels, comme le suggère l'absence de corrélation entre les taux d'estradiol et la taille des follicules (18, 19, 26). De plus, l'analyse histologique des follicules antraux chez les patientes IOP révèlent de nombreuses altérations : atrésie, hypertrophie thécale et parfois lutéinisation prématurée à la fois des cellules thécales et de celles de la granulosa.

Nous avons comparé les résultats de l'échographie pelvienne avec ceux de la biopsie chez soixante-et-une patientes IOP. Parmi trente-deux patientes dont l'échographie suggérait l'absence de structure folliculaire, la biopsie mettait en évidence des structures folliculaires chez dix-huit. L'échographie n'apparaît donc pas être un bon marqueur prédictif de la présence folliculaire vérifiée à l'examen histologique (valeur prédictif positive : 56 %). Chez les patientes chez qui il existe, par exemple, une persistance de follicules primordiaux mais un blocage de maturation folliculaire, les follicules ne peuvent pas être détectés par l'échographie (26).

BIOPSIE OVARIENNE

La biopsie ovarienne réalisée dans le cadre de protocoles de recherche permet de mieux analyser, le cas échéant, les structures folliculaires et de définir plusieurs phénotypes ovariens. L'absence de follicules suggère l'implication d'anomalies de gènes gouvernant l'oogénèse, la présence de follicules celle de gènes impliqués dans la maturation folliculaire (26).

De plus, l'absence de follicules ovariens à la biopsie n'est pas synonyme d'absence totale d'activité ovarienne. En effet, des grossesses ont été rapportées chez des patientes dont la biopsie ovarienne était négative.

L'HORMONE ANTI-MULLÉRIENNE (AMH)

L'AMH a récemment été mise en évidence comme un marqueur sensible de la réserve ovarienne en follicules. Les taux d'AMH sont négativement corrélés à l'âge et positivement au compte de follicules antraux (27). Chez les patientes IOP, le dosage de l'AMH, inutile au diagnostic, révèle dans la majorité des cas un taux indétectable (17, 28). Cependant dans notre cohorte de patientes IOP, il existe une corrélation positive entre le taux d'AMH et le nombre de structures folliculaires à la biopsie (29). La mesure du taux d'AMH pourrait donc être un marqueur intéressant permettant de distinguer les patientes présentant des follicules avec un potentiel de croissance.

EXISTE-T-IL DES THÉRAPEUTIQUES SUSCEPTIBLES D'AMÉLIORER LA FERTILITÉ DES PATIENTES IOP ?

Plusieurs case-reports ont décrit la survenue de grossesse chez des patientes IOP, la plupart sous traitement hormonal substitutif (THS) utilisant des estrogènes. Cependant, il existe seulement neuf études contrôlées, présentées ci-dessous, dont le but était de montrer l'intérêt d'un traitement spécifique pour améliorer la fertilité de ces patientes.

Tableau 2. – Résultats sur la survenue d'ovulations et de grossesses des 9 études contrôlées.

Références	Protocoles	Patientes incluses (N)	Patientes avec ovulation	Cycles ovulatoires sous Tt spécifique	Cycles ovulatoires sous placebo ou Tt alternatif	Grossesses (N)
Surrey and Cedars (1989) [35]	HMG vs HMG + E2 vs HMG + GnRHa	14	1	1	0	0
Nelson et al. (1992) [24]	THS + GnRHa vs placebo + GnRH	23	3	2	1	
Rosen et al. (1992) [30]	THS + HMG vs THS	8	3	2	2	0
Anasti et al. (1994) [36]	Danazol vs THS	46	10	8	4	0
Van Kasteren et al. (1995) [31]	GnRha + HMG vs placebo + HMG	30	3	3	0	0
Taylor et al. (1996) [20]	E2 vs pas de traitement	37	17	13	11	2
Van Kasteren et al. (1999) [33]	Cortico + HMG vs placebo + HMG	36	0	0	0	0
Tartagni et al. (2007) [32]	EE + FSH vs Placebo + FSH	50	8	8	0	4
Badawy et al. (2007) [34]	DXM + GnRHa + HMG vs placebo + GnRHa + HMG	58	9	6	3	2
Total (%)		302	55 (18,2 %)	44	22	9 (2,9 %)

INTÉRÊT DES GONADOTROPHINES

Logiquement, la stimulation ovarienne par gonadotrophines à forte doses, sans pré-traitement, ne présente a priori pas d'intérêt chez ces patientes. Le bénéfice éventuel du freinage préalable des gonadotrophines endogènes, avant traitement par les gonadotrophines, est discuté ci-dessous.

INTÉRÊT D'UN PRÉ-TRAITEMENT PAR AGONISTE DE LA GnRH (GnRH-A)

Plusieurs études ont testé l'intérêt d'un traitement freinateur des gonadotrophines endogènes, par un traitement par GnRH-a. Dans une étude en *cross-over* portant sur vingt-trois patientes IOP, le protocole GnRH-a, suivi d'un traitement par estradiol et medroxyprogestérone, comparé à un bras placebo comportant le même traitement estro-progestatif n'a pas montré de supériorité en terme de taux d'ovulation ou de grossesse, 13 contre 9 %, et 1 grossesse contre 0, respectivement (24). Même après pré-traitement par GnRH-a, la stimulation par gonadotrophines n'apporte pas de bénéfice (30). Dans une autre étude, conduite sur trente patientes (quinze patientes dans chaque groupe), le pré-traitement par GnRH-a, poursuivi au cours de la phase de stimulation par gonadotrophines, n'a pas montré de supériorité par rapport au placebo : 3 ovulations contre 0 et aucune grossesse dans les deux groupes (31).

INTÉRÊT DES ESTROGÈNES

L'estrogénothérapie est très souvent utilisée chez les patientes IOP, que ce soit à visée substitutive ou comme prétraitement freinateur des gonadotrophines endogènes. Plusieurs publications rapportent la survenue de grossesse sous traitement substitutif suggérant le bénéfice de l'estrogénothérapie chez ces patientes (20). Une étude contrôlée, en *cross-*

over contre placebo, portant sur trente-sept femmes, a évalué l'effet de l'estradiol à dose physiologique sur une longue période (22). Le taux d'ovulation ne différait pas dans les deux groupes (11 contre 13,) ni le taux de grossesse (une dans chaque groupe). Si aucun effet de l'estrogénothérapie n'a été démontré dans cette étude, elle met toutefois en évidence, comme nous l'avons déjà mentionné, l'existence possible de croissance folliculaire et d'ovulation spontanée (65 % des patientes ont ovulé au minimum une fois au cours de l'étude) chez des patientes IOP. Cela suggère qu'un monitoring peut avoir un effet bénéfique sur les chances de conception de ces patientes. Cependant, on notera que l'antériorité de l'aménorrhée était très courte (< 3 mois) chez dix patientes de l'étude.

Tartagni et al. ont récemment montré, dans une étude randomisée contre placebo, contrôlée, portant sur cinquante patientes, une augmentation significative du taux d'ovulation (32 contre 0 %) après un pré-traitement par éthinyl-estradiol poursuivi au cours d'une stimulation par gonadotrophines et quatre grossesses sont survenues dans le groupe éthinyl-estradiol (32). Chez toutes les patientes ayant ovulé, le taux de FSH était inférieur à 15 UI/l en début de stimulation. Ces résultats sont toutefois difficilement compatibles avec ceux des autres études ayant comporté aussi une suppression de la FSH. Les auteurs évoquent le rôle possible des estrogènes dans la restauration de la sensibilité des follicules aux gonadotrophines exogènes, mais un effet direct de l'éthinyl-estradiol ne peut être exclu. Ces résultats encourageants doivent être confirmés par des études complémentaires.

INTÉRÊT D'UN TRAITEMENT IMMUNO-SUPPRESSEUR

Quelques études ont tenté de montrer un effet bénéfique de la corticothérapie, dans l'hypothèse d'une origine auto-immune des IOP. Alors qu'une précédente étude randomisée portant sur trente-six patientes comparant dexaméthasone et placebo avant stimulation par gonadotrophines ne mettait pas en évidence de bénéfice de la corticothérapie (33), une récente étude portant sur cinquante-huit patientes montre des résultats encourageants. Un taux d'ovulation de 20,7 % a été observé dans le groupe GnRH-a, gonadotrophines et dexaméthasone contre 10,3 % dans le groupe GnRH-a, gonadotrophines et placebo et deux grossesses ont été rapportées dans le premier groupe (34). Cependant, l'auto-immunité de ces patientes était souvent mal documentée et des investigations supplémentaires sont nécessaires dans ce domaine.

Il est difficile de comparer ces études contrôlées dans la mesure où les critères d'inclusion étaient inhomogènes. Si un taux de FSH > 40 UI/l était un critère d'inclusion constant dans ces études, la durée minimum d'aménorrhée variait de deux mois à un an et certaines études incluaient seulement des patientes en aménorrhée secondaire. Par ailleurs, peu d'études ont été réalisées avec un bras placebo. Enfin, les faibles taux de grossesse rapportés dans ces études peuvent s'expliquer par la brièveté du suivi dans la mesure où le critère principal d'évaluation était généralement le taux d'ovulation (22).

PRISE EN CHARGE DE L'HYPOFERTILITÉ CHEZ LES PATIENTES IOP

À ce jour, la seule méthode fiable à proposer à ces patientes est le don d'ovocytes, dont les résultats sont tout à fait satisfaisants. Le taux de grossesse par transfert d'embryons au cours de cycle synchronisé est de l'ordre de 30 %. En France, le don d'ovocyte est anonyme et gratuit et soumis aux lois bio-éthiques de 2004. Les donneuses doivent être âgées de moins de 37 ans et avoir fait l'expérience de la maternité. Les patientes doivent être informées clairement et rapidement notamment au vu des délais d'attente (1 à 2 ans en moyenne) pour bénéficier d'un don d'ovocyte et s'inscrire en don avant l'âge de 40 ans.

CONCLUSION

Les IOP représentent une entité complexe et variée. Des avancées importantes ont été réalisées ces dernières années dans la compréhension de ce phénomène et de l'ovogénèse avec la mise en évidence de nouveaux gènes impliqués. En outre, si l'IOP ne doit pas être considérée comme une ménopause définitive, il n'existe à ce jour, aucun marqueur spécifique d'une reprise de l'activité ovarienne, ni traitement susceptible de la favoriser. Seul le traitement substitutif estro-progestatif permettant un apport estrogénique indispensable à ces femmes jeunes semble favoriser ou à défaut ne pas réprimer la survenue d'une grossesse. Il est clair que la seule thérapeutique pour ces femmes lorsqu'elles ont un désir de grossesse est le don d'ovocytes. Enfin, la cryopréservation de tissu ovarien chez des patientes présentant déjà une altération de la réserve ovarienne ne semble pas indiquée, cependant la question se pose pour des patientes avec une réserve ovarienne correcte qui présentent des mutations impliquées dans des cas d'IOP.

**Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction
Centre de références des Maladies Endocriniennes Rares
de la Croissance
GH Pitié Salpêtrière
47-83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris Cedex 13**

Adresse pour la correspondance :

Tél. : 01 42 16 02 54 – Fax : 01 42 16 02 55 – E-mail : maud.bidet@psl.aphp.fr - philippe.touraine@psl.aphp.fr

ETIOPATHOGENY OF PREMATURE OVARIAN FAILURE AND MANAGEMENT OF INFERTILITY

by **Maud BIDET** and **Philippe TOURAINE** (Paris, France)

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière – 47-83, boulevard de l'Hôpital – F - 75651 Paris Cedex 13

ABSTRACT

Premature Ovarian Failure (POF) is defined as the cessation of menstruations before the age of 40 associated with FSH levels above 30 IU / L detected in 2 occasions. With the exception of POF secondary to chemotherapy and / or radiation therapy, or POF associated with Turner syndrome, in most cases the aetiology of POF remains unknown. However, in some cases: associations with autoimmune diseases and / or genetic abnormalities (FMR1, FOXL2, RFSH, abnormal X, BMP15...) can be identified, may have an impact on patients' care and help us in understanding mechanisms of ovogenesis or follicular maturation. POF has two consequences: a hypoestrogenism for which these patients should receive hormone replacement therapy and infertility. Some ovarian activity and spontaneous pregnancies (3 to 10% depending on the series) are described in these patients. Are some factors able to predict an intermittent ovarian function or some treatments able to improve ovulation or pregnancy rates among POF patients? Clinical, biological, ultrasonographic features may allow an assessment of the presence of ovarian activity, but are not necessarily correlated with ovulation or pregnancy. Several teams have attempted to improve the occurrence of ovulation and pregnancy by different protocols in patients with POF. With the exception of an Egyptian group, which results must be confirmed, none has shown a real benefit of treatment.

Key words : premature ovarian failure, hormone replacement therapy, gonadotropins, pregnancy.

BIBLIOGRAPHIE

1. Beck-Peccoz P, L. Persani : Premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis* 2006 ; 1-9. – 2. Lourenço D., R. Brauner, L. Lin et al. : Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009, **360** : 1200-1210. – 3. Goswami D., G.S. Conway : Premature ovarian failure. *Horm Res* 2007, **68** : 196-202. – 4. Ahonen P., S. Myllärniemi, I. Sipilä et al. : Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990, **322** : 1829-1836. – 5. Forges T., P. Monnier-Barbarino, G.C. Faure et al. : Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update* 2004, **10** : 163-175. – 6. He C., P. Kraft, C. Chen et al. : Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat Genet* 2009, May 17. – 7. Conway G.S. : Premature ovarian failure. *Br Med Bull* 2000, **56** : 643-649 – 8. Amati P., P. Gasparini, J. Zlotogora et al. : A gene for premature ovarian failure associated with eyelid malformation maps to chromosome 3q22-q23. *Am J Hum Genet* 1996, **58** : 1089-1092. – 9. Waggoner D.D., N.R. Buist, G.N. Donnell : Long-term prognosis in galactosaemia : results of a survey of 350 cases. *J Inher Metab Dis* 1990, **13** : 802-818. – 10. Touraine P., I. Beau, A. Gougeon et al. : New natural inactivating mutations of the follicle-stimulating hormone receptor : correlations between receptor function and phenotype. *Mol Endocrinol* 1999, **13** : 1844-1854. – 11. Sundblad V., V.A. Chiauzzi, L. Andreone et al. : Controversial role of inhibin alpha-subunit gene in the aetiology of premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2006, **2** : 1154-1160. – 12. Laissue P., S. Christin-Maitre, P. Touraine et al. : Mutations and sequence variants in GDF9 and BMP15 in patients with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol* 2006, **154** : 739-744. – 13. PND5-ALD31 : « Syndrome de Turner ». – 14. Crawford D.C., J.M. Acuña, S.L. Sherman : FMR1 and the fragile X syndrome : human genome epidemiology review. *Genet Med* 2001, **3** : 359-371. – 15. Tejada M.I., E. García-Alegría, A. Bilbao et al. : Analysis of the molecular parameters that could predict the risk of manifesting premature ovarian failure in female premutation carriers of fragile X syndrome. *Menopause* 2008, **15** : 945-949. – 16. Huang J.Y., T. Tulandi, H. Holzer, N.M. Lau et al. : Cryopreservation of ovarian tissue and in vitro matured oocytes in a female with mosaic Turner syndrome : Case Report. *Hum Reprod* 2008, **23** : 336-9. – 17. Bachelot A., A. Rouxel, N. Massin et al. : Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol* 2009, **161** : 179-187. – 18. Conway G.S., G. Kaltsas, A. Patel et al. : Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996, **65** : 337-341. – 19. Nelson L.M., J.N. Anasti, L.M. Kimzey et al. : Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79** : 1470-1475. – 20. Taylor A.E., J.M. Adams, J.E. Mulder et al. : A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 3615-3621. – 21. Kreiner D., K. Drosch, D. Navot et al. : Spontaneous and pharmacologically induced remissions in patients with premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1988, **72** : 926-928 – 22. Van Kasteren Y.M., J. Schoemaker : Premature ovarian failure : a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999, **5** : 483-492. – 23. Letur H., B. Martin-Pont, P. Fénelichel et al. : Spontaneous pregnancies and premature menopause. *Gynecol Obstet Fertil* 2004, **32** : 748-755. – 24. Nelson L.M., L.M. Kimzey, B.J. White et al. : Gonadotropin suppression for the treatment of karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure : a controlled trial. *Fertil Steril* 1992, **57** : 50-55. – 25. Welt C.K., J.E. Hall, J.M. Adams 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. – 26. Massin N., A. Gougeon, G. Meduri et al. : Significance of ovarian histology in the management of patients presenting a premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2004, **19** : 2555-2560. – 27. Van Rooij I.A., F.J. Broekmans, G.J. Scheffer et al. : Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility : A longitudinal study. *Fertil Steril* 2005, **83** : 979-987. – 28. Knauff E.A., M.J. Eijkemans, C.B. Lambalk et al. : Anti-Mullerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94** : 786-792. – 29. Meduri G., N. Massin, G. Guibourdenche et al. : Serum AntiMullerian Hormone expression in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2007, **1** : 117-123. – 30. Rosen G.F., S.C. Stone, B. Yee : Ovulation induction in women with premature ovarian failure : a prospective, crossover study. *Fertil Steril* 1992, **57** : 448-449. – 31. Van Kasteren Y.M., A. Hoek, J. Schoemaker : Ovulation induction in premature ovarian failure : a placebo-controlled randomized trial combining pituitary suppression with gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1995, **64** : 273-286 – 32. Tartagni M., E. Cicinelli, G. De Pergola et al. : Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure : a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2007, **87** : 858-861. – 33. Van Kasteren Y.M., D.D. Braat, D.J. Hemrika et al. : Corticosteroids do not influence ovarian responsiveness to gonadotropins in patients with premature ovarian failure : a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 1999, **71** : 90-95. – 34. Badawy A., H. Goda, A. Ragab : Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure : a randomized double-blind trial. *Reprod Biomed Online* 2007, **15** : 215-219. – 35. Surrey E.S., M.I. Cedars : The effect of gonadotropin suppression on the induction of ovulation in premature ovarian failure patients. *Fertil Steril* 1989, **52** : 36-341. – 36. Anasti J.N., L.M. Kimzey, R.A. Defensor et al. : A controlled study of danazol for the treatment of karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1994, **62** : 726-730.