

Treizièmes Journées nationales de la FFER (Paris, 17–19 septembre 2008)

## L'insuffisance ovarienne prématurée : quelles alternatives ?

### Premature ovarian failure: Which approaches?

J. Belaisch-Allart\*, J.-M. Mayenga, I. Grefenstete, A. Mokdad, H. Moumin

*Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, centre hospitalier des Quatre-Villes, Site-de-Sèvres,  
141, Grande-Rue, 92318 Sèvres cedex, France*

Reçu le 15 juin 2008 ; accepté le 18 juin 2008

Disponible sur Internet le 26 juillet 2008

#### Résumé

La prévalence de l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est estimée à une sur 10 000 chez les femmes de moins de 20 ans, une sur 1000 chez les femmes de moins de 30 ans, et de 1 % chez les femmes de moins de 40 ans. L'IOP reste le plus souvent inexpliquée (plus de 80 % des cas), en dehors du syndrome de Turner. La fertilité spontanée de ces femmes est très faible, mais non nulle, de l'ordre de 3 à 10 %. Si le diagnostic est confirmé, les stimulations de l'ovulation n'ont guère de place dans la prise en charge. Les alternatives à proposer sont le don d'ovocytes, l'accueil d'embryon, l'adoption et apprendre à « vivre heureux à deux », l'accompagnement psychologique de ces alternatives s'impose.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Premature ovarian failure (POF) occurs in one case of 10,000 in women below the age of 20, one case of 1000 below 30 and 1% in women before the age of 40. In 80% of POF cases, the etiology is unknown, except for Turner syndrome. Spontaneous fertility is very weak, only 3 to 10% of the patients will have natural conception. If the diagnosis is confirmed, ovarian stimulation usually fails. When fertility is desired, the alternative treatments are oocyte and/or embryo donation or adoption and “learn to be happy just in couple”. Psychological management is always necessary.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Assistance médicale à la procréation (AMP) ; Insuffisance ovarienne prématurée ; Grossesse ; Don d'ovocytes ; Accueil d'embryon

*Keywords*: Assisted Reproductive Technologies (ART); Premature-ovarian failure; Pregnancy; Oocyte donation; Embryo donation

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est définie par une aménorrhée de plus de quatre mois avant l'âge de 40 ans avec un taux élevé de gonadotrophines (FSH supérieur à 40 UI/l) sur au moins deux prélèvements distincts, réalisés à quelques semaines d'intervalle [1,2]. Sa prévalence est estimée à une sur 10 000 chez les femmes de moins de 20 ans, d'une sur 1000 chez les femmes de moins de 30 ans et de 1 % chez les femmes de moins de 40 ans [2]. L'IOP reste le plus souvent inexpliquée (dans plus de 80 % des cas), en dehors du syndrome de Turner. La fertilité spontanée de ces femmes est très faible, mais non nulle, de l'ordre de 3 à 10 %. Avant de porter un diagnostic définitif d'IOP chez une femme de moins de 40 ans, qui désire une grossesse, il

faut réévaluer la situation et distinguer les insuffisances ovariennes prématurées vraies, confirmées, des mauvaises réponses aux stimulations de l'ovulation avec réserve ovarienne normale ou perturbée. S'il s'agit réellement d'une IOP, la stimulation de l'ovulation n'a plus guère de place, malgré quelques publications à ce sujet et les alternatives à proposer sont donc le don d'ovocytes, l'accueil d'embryon, l'adoption et apprendre à « vivre heureux à deux ». L'accompagnement psychologique de ces alternatives s'impose.

#### 1. Le diagnostic d'IOP

L'IOP vraie se définit par une aménorrhée de plus de quatre mois avant l'âge de 40 ans avec un taux élevé de gonadotrophines (FSH supérieur à 40 UI/L) sur au moins

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [jbelaisch@promptmail.com](mailto:jbelaisch@promptmail.com) (J. Belaisch-Allart).

deux prélèvements distincts, réalisés à quelques semaines d'intervalle [2]. Ce terme d'IOP est souvent utilisé, à tort, pour caractériser les femmes de moins de 40 ans dont les ovaires répondent mal aux stimulations de l'ovulation quels que soient les marqueurs de leur réserve ovarienne. Devant une patiente adressée pour IOP, il est donc indispensable de réanalyser la situation. S'il s'agit, en fait, d'une patiente conservant des cycles et répondant mal aux stimulations de l'ovulation (les mauvaises répondeuses françaises ou *low responders* anglo-saxonnes), il est encore possible de stimuler son ovulation, avec des résultats de l'ordre de 10 à 18 % de grossesse, aucun protocole n'ayant fait preuve de sa supériorité comme le montre la récente analyse de la Cochrane Database [3] (cf. l'article de P. Merviel et al., « *L'insuffisance ovarienne débutante : quels protocoles ?* » dans le même numéro). Plusieurs études récentes confirment qu'avant 40 ans, quels que soient les résultats des dosages hormonaux, FSH, AMH inhibine B et/ou des marqueurs échographiques, il est légitime de faire un (voire deux) essais de stimulation de l'ovulation avant d'adresser la femme dans un programme de don d'ovocyte [4,5]. L'IOP n'est pas une ménopause précoce car, très fréquemment, il n'y a pas de déplétion complète en follicules ovariens. Pour optimiser la prise en charge, il faudrait une connaissance précise des mécanismes physiopathologiques de l'IOP.

## 2. Place de la stimulation de l'ovulation en cas d'IOP

Les tentatives de stimulation ovarienne par le citrate de clomifène ou les gonadotrophines sont classiquement jugées inefficaces par la grande majorité des auteurs, les agonistes comme les antagonistes de la GnRH se sont révélés inefficaces [1,2,6,7].

Cependant, quelques publications récentes, sur un petit nombre de femmes à caryotype normal, font état de grossesse après inductions de l'ovulation dans des véritables IOP, avec ou sans traitement adjuvants. Check et Katsoff viennent de rapporter la première grossesse après cétrorélix [8] et Badawy et al. [9] ont annoncé, en 2007, sur 58 femmes, avoir comparé dans une étude randomisée en double insu, les résultats d'une stimulation associant analogues de la GnRH et gonadotrophines avec et sans dexaméthasone et avoir obtenu une ovulation dans 20,7 % du groupe dexaméthasone contre 10,3 % dans le groupe placebo avec deux grossesses dans le groupe dexaméthasone. Toutefois, l'utilisation de corticoïdes dans les cas d'IOP supposés être d'origine auto-immune n'a pas fait la preuve de son efficacité dans une étude prospective randomisée [10].

Un prétraitement avant gonadotrophines par éthinyliestradiol a également été proposé ; Tartagni et al., dans une étude randomisée en double insu sur 50 femmes, annoncent huit ovulations sur 25 (32 %) contre zéro dans le groupe placebo après administration de deux semaines avant et pendant la stimulation de l'ovulation avec quatre grossesses, soit 16 % [11]. Pour les auteurs, l'administration d'estradiol restaurerait une réponse ovarienne aux gonadotrophines exogènes.

Enfin, d'exceptionnels cas de stimulation de l'ovulation réussie en cas d'IOP avec anomalie chromosomique sont également rapportés [12].

## 3. Fertilité spontanée

L'IOP a longtemps été considérée comme définitive et irréversible, mais cette notion d'irréversibilité a été remise en question par l'évidence de la survenue régulièrement rapportée de grossesses spontanées [13]. Des grossesses spontanées sont, en effet, rapportées dans la littérature chez 5 à 10 % des femmes en IOP secondaire, le taux d'avortement spontané est le même que dans la population générale [1,6]. Une récente étude chinoise de Zhang et al. (2007) sur 138 patientes rapporte trois grossesses, soit 2,17 % [14]. En France, en 2004, une enquête du groupe d'étude sur le don d'ovocytes (GEDO) avait rapporté 27 grossesses spontanées sur 518 femmes en attente de don d'ovocyte, soit 5,2 % avec seulement 11 % de fausses couches spontanées [13].

La presque totalité des grossesses spontanées, publiées dans la littérature, est survenue sous traitement hormonal substitutif séquentiel [7]. Toutefois, une étude randomisée sur l'effet d'une estrogénothérapie substitutive n'a pas permis d'objectiver d'augmentation du taux d'ovulation dans le groupe substitué [15].

L'usage de la déhydroépiandrostérone (DHEA) a été proposé pour les IOP. Mamas et Mamas, en 2008, viennent de publier cinq cas de femmes en aménorrhée avec des FSH comprises entre 30 et 112 UI/l qui ont conçu spontanément après avoir reçu deux fois 25 mg par jour pour quatre d'entre elles et trois fois 25 mg pour la dernière [16].

Ces grossesses spontanées posent trois questions difficiles :

- comment déterminer les facteurs pronostics favorables de ces grossesses ?
- comment les favoriser ?
- que dire exactement aux patientes sans les leurrer inutilement ?

L'administration d'estrogènes aurait un effet d'inhibition sur la production des gonadotrophines et leur diminution sériquerait autoriserait la restauration du nombre et de la fonctionnalité des récepteurs de la FSH et de la LH et ainsi de la sensibilité des follicules ovariens restants [17]. Il n'existe pas de facteur prédictif de grossesse, à ce jour, en cas d'IOP et les marqueurs classiques de la réserve ovarienne ne sont dans ce cadre d'aucun apport. Il faut donc informer les femmes que les chances de récupération du fonctionnement ovarien et de grossesse existent, mais qu'elles ne sont pas prévisibles et qu'aucune étude prospective rigoureuse n'a fait, à ce jour, la preuve de son efficacité pour restaurer l'ovulation, la seule thérapeutique palliative ayant fait ses preuves reste le don d'ovocyte.

## 4. Le don d'ovocyte

C'est théoriquement la technique de choix à proposer. Depuis les publications initiales de Trounson et al. [18] et

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3949158>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3949158>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)