

Insuffisance ovarienne prématurée : fertilité et don d'ovocytes

Premature ovarian insufficiency: fertility and oocyte donation

B. Wainer*

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) peut avoir des étiologies multiples soit primitives (chromosomique, génétique, auto-immune, etc.), soit iatrogènes (chirurgie pelvienne, radiothérapie, chimiothérapie, iode radioactif). Dans sa forme primitive, qui est l'objet essentiel de ce dossier, cette pathologie se révèle chez une femme jeune, voire très jeune. Et la problématique de la fertilité devient vite pour cette patiente l'enjeu majeur des consultations.

Pour le praticien, la confirmation de l'IOP se fera assez rapidement, appuyée sur l'interrogatoire, l'examen clinique et la biologie. Mais la difficulté majeure est l'annonce du diagnostic. Outre le fait de bannir de son vocabulaire des termes agressifs et inutiles tels que "ménopause précoce", l'annonce doit être faite sans précipitation, de préférence dans un centre spécialisé, à l'occasion d'une consultation et en présence d'une psychologue qui pourra revoir cette patiente à plusieurs reprises.

Tout l'environnement doit s'efforcer de préserver chez cette jeune femme l'estime de soi, et la "qualité" de cette annonce rendra le cheminement vers le don d'ovocytes plus ou moins facile.

La fertilité en dehors du don d'ovocytes

Comme cela a été mentionné dans le texte sur le traitement des IOP (p. 26), il peut exister une réversibilité de la fonction ovarienne dans 4 à 7 % des cas. Le taux de grossesses spontanées observé chez des patientes atteintes d'une IOP varie selon les auteurs (1-4), et se situe en moyenne autour de 5 %. Il est important d'en informer la patiente. Cette nouvelle peut, d'une part, contribuer à lutter contre le désespoir de cette jeune femme et, d'autre part, permet de rapprocher l'IOP d'autres situations cliniques à faible taux de succès spontané telles

que celles des couples avec oligospermie extrême pouvant conduire à recourir à un don de gamètes. Si certaines grossesses spontanées ont été observées à l'occasion de la prise d'un traitement hormonal substitutif (THS), aucun n'a fait la preuve d'une efficacité particulière (5).

L'enquête étiologique de l'IOP doit rapidement conduire à un conseil génétique en présence de certaines anomalies (prémutation du gène FMR1). Si l'existence de grossesses spontanées peut conduire à une temporisation chez ces patientes jeunes, il faudra dans l'année suivant l'annonce du diagnostic d'IOP démarrer la prise en charge avec don d'ovocytes (DO) qui est assez chronophage.

La préservation de la fertilité

Aujourd'hui en cas de menace d'IOP secondaire (chirurgie pelvienne, radiothérapie, chimiothérapie, iode radioactif), les thérapeutiques proposées avant un acte supposé iatrogène peuvent être la vitrification embryonnaire, ovocytaire ou du cortex ovarien ou encore la maturation in vitro. Nous n'insisterons pas sur ce chapitre car un prochain numéro de cette revue sera spécifiquement consacré à cette stratégie de préservation de la fertilité.

Le recours au don d'ovocytes

Rappelons tout d'abord que la première grossesse avec DO a été obtenue en Australie par A. Trounson et al. en 1983 (6) et la première naissance par P. Lutjen et al. en 1984 (7). Il y a donc 30 ans. En France, des lois et décrets (juillet 1994, juin 2004, juillet 2011) légalisent, encadrent et organisent le DO. L'une de ses indications est le renoncement à toute procréation médicalement assistée (PMA) intra-couple du fait d'un déficit ovarien exocrine

* Praticien hospitalier responsable du centre de médecine de la reproduction du CHI Poissy-Saint-Germain, Poissy ; co-président du GEDO (Groupe d'étude du don d'ovocytes en France) ; université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines.

Points forts⁺⁺

- » Le taux de grossesses spontanées observé chez des patientes présentant une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est d'environ 5 %.
- » Le don d'ovocytes est une thérapeutique particulièrement adaptée à l'IOP.
- » Les taux de grossesses obtenus par transferts embryonnaires après don d'ovocytes sont excellents, proches de 40 %.
- » Les accidents dramatiques par dissection aortique, survenus au cours de grossesses obtenues par don d'ovocytes en cas d'IOP liée à un syndrome de Turner, ont abouti à la mise en place d'un protocole pré-, per- et postgravidique conduit dans des centres de référence. Le respect de ce protocole semble considérablement limiter les risques.

tel que l'IOP. Ces patientes généralement assez jeunes parviennent plus facilement que d'autres à convaincre une personne de leur entourage de réaliser un DO (don relationnel).

Les taux de grossesses constatés chez ces patientes atteintes d'IOP après fécondation in vitro et DO sont bons, généralement supérieurs à 35 % de grossesse par transfert. Comme cela est exposé au chapitre génétique et IOP (p. 22), les anomalies du chromosome X sont les étiologies les plus fréquemment retrouvées chez les patientes atteintes d'IOP.

Le syndrome de Turner concerne 1 fille sur 2 500, soit 100 à 150 naissances par an en France. Le caryotype révélant une délétion complète du chromosome X ou différents types de mosaïques. Sur le plan clinique, ce syndrome s'associe à une dysmorphie à expression variable, à une petite taille, à des malformations rénales et cardiaques fréquentes (coarctation de l'aorte, bicuspidie de la valve aortique, hypertension artérielle, etc.) [8-10]. Leur présence augmente le risque d'accidents cardiovasculaires gravissimes (dissection aortique), en particulier lors des grossesses obtenues avec DO (11-14).

Sur les 7 cas de dissection aortique rapportés après PMA, 6 patientes sont décédées. En France, à la suite du décès par dissection aortique aiguë de 2 femmes porteuses du syndrome de Turner et enceintes après un DO, l'Agence de la biomédecine (ABM) et la Haute Autorité de santé (HAS) ont, en 2008, sollicité l'expertise du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) pour faire le point sur les cas, les facteurs de risque, et déterminer les recommandations pour la pratique clinique en termes d'indication et de surveillance des patientes, visant à améliorer la sécurité des soins. Il a été préconisé, avant toute grossesse chez ces patientes, de réaliser un bilan cardiovasculaire, endocrinien, hépatique, gynécologique et rénal.

Ce bilan doit être réalisé dans un centre de référence en endocrinologie. Une liste de ces centres a été établie par l'ABM et est à la disposition de tous les praticiens.

L'élément essentiel qui doit être pris en compte est la mesure du plus grand diamètre aortique mesuré à la racine de l'aorte soit par échographie, soit préférentiellement par une angio-IRM cardiaque.

Ce diamètre est rapporté à la surface corporelle. Ainsi, un diamètre aortique indexé supérieur ou égal à 25 mm/m² ou supérieur à 35 mm/m² doit faire considérer l'aorte comme à risque de dissection et contre-indique tout projet de grossesse.

En l'absence de contre-indication et si une grossesse est envisagée, un document d'information doit être remis à la patiente. Il est également fortement recommandé de ne transférer que 1 seul embryon et de respecter une surveillance stricte au cours de la grossesse et du post-partum. Enfin, toute grossesse chez une femme atteinte d'un syndrome de Turner doit être déclarée au registre Turner à l'adresse suivante : crmerc.turner@rdb.aphp.fr

Au dernier congrès de l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), en juillet 2014, a été publiée une cohorte scandinave de 106 femmes atteintes d'un syndrome de Turner ayant accouché après DO entre 1992 et 2011 (15). Au total, 122 naissances étaient décomptées (dont 7,4 % d'accouchements multiples). Soixante-quatre pour cent des patientes avaient réalisé un examen cardiaque avant la grossesse, mais seulement 29 % avaient eu un électrocardiogramme ou une IRM. Aucune mort maternelle n'a été rapportée, mais 4 patientes ont présenté des complications cardiovasculaires avec mise en jeu du pronostic vital. Les avis demeurent contradictoires quant à une augmentation des taux de fausses couches chez ces patientes.

En cas de dysgénésie sexuelle, les examens cliniques et paracliniques s'assurent de la capacité de l'utérus à mener une grossesse à terme.

En dehors du syndrome de Turner, il ne faut pas omettre de rechercher chez les patientes atteintes d'une IOP, l'association d'une autre endocrinopathie (thyroïde, surrénale, diabète, etc.), ou d'une maladie auto-immune (lupus, maladie de Crohn, etc.).

Il est également nécessaire de se rappeler que les grossesses issues de DO présentent un risque pergravidique de pathologies hypertensives multiplié par 3. Une atteinte de l'endomètre voire du myomètre peut perturber la nidation et nécessiter une prise en charge spécifique avant le transfert embryonnaire. Ces atteintes rares en cas d'IOP primitive sont, en revanche, fréquentes en cas d'IOP iatrogène post-radio- ou chimiothérapie (16).

Mots-clés

Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)
Fertilité
Don d'ovocytes
Syndrome de Turner

Highlights

- » *The spontaneous pregnancy rate of women with POI is about 5%.*
- » *The oocyte donation is a treatment very adjusted to POI.*
- » *The pregnancy rates per embryo transfer after oocyte donation are excellent near of 40%.*
- » *The dramatic accidents with aortic dissection, occurred during pregnancies with oocyte donation in case of POI with Turner syndrome, lead to a protocol before, during and after the pregnancy managed by reference centers. The respect of this protocol restrict the risks.*

Keywords

Premature ovarian insufficiency (POI)
Fertility
Oocyte donation
Turner syndrom

Conclusion

Le DO est une thérapeutique particulièrement adaptée à l'IOP. Il s'accompagne de la part du couple d'un profond investissement psychologique et nécessite chez ces patientes une annonce prudente du diagnostic, respectant l'estime de soi, de préférence dans un centre spécialisé. Les taux de grossesses obtenues par transferts embryonnaires après DO sont excellents, proches de 40 % sous couvert d'une prise en compte des pathologies associées.

B. Wainer déclare
ne pas avoir de liens d'intérêts.

Ces grossesses présentent un risque d'augmentation des pathologies hypertensives pergravidiques nécessitant un suivi attentif.

Les accidents dramatiques, parfois mortels par dissection aortique, survenus au cours de grossesses obtenues par DO en cas d'IOP liée à un syndrome de Turner, ont abouti à la mise en place d'un protocole pré-, per- et postgravidique conduit dans des centres de référence. Le respect de ce protocole semble considérablement limiter les risques. Cependant, il nous faudra encore du temps pour évaluer précisément la balance bénéfice-risque de telles grossesses. ■

Références bibliographiques

1. Bidet M, Bachelot A, Touraine P. Premature ovarian failure: predictability of intermittent ovarian function and response to ovulation induction agents. *Cur Opin Obst Gynecol* 2008;20(4):416-20.
2. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol* 2008;68(4):499-509.
3. Bricaire L, Laroche E, Bourcigaux N, Donadille B, Christin-Maitre S. Insuffisances ovariennes prématurées. *Presse Med* 2013;42(11):1500-7.
4. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3864-72.
5. Robles A, Checa MA, Prat M, Carreras R. Medical alternatives to oocyte donation in women with premature ovarian failure: a systematic review. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(7):632-7.
6. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 1983;305(5936):707-9.
7. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 1984;307(5947):174-5.
8. Lin AE, Lippe B, Rosenfeld RG. Further delineation of aortic dilation, dissection and rupture in patients with Turner syndrome. *Pediatrics* 1998;102(1):e12.
9. Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J Pediatr* 1998;133(5):688-92.
10. Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998;101(1):E11.
11. Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, Timmreck LS, Klipstein S, Reindollar RH. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril* 2003;80(3):498-501.
12. Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner's syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Genet* 2007;44(12):745-9.
13. Practice Committee, American Society for Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2005;83(4):1074-5.
14. Practice Committee, American Society for Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2008;90(Suppl 5):S185-6.
15. Hagman A, Loft A, Wennerholm UB et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Hum Reprod* 2013;28(6):1598-609.
16. Letur-Könirsch H, Lefaix JL, Delanian S. Utérus après irradiation. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33(9):605-9.