

Insuffisance ovarienne prématurée : prise en charge en dehors de la fertilité

N. CHABBERT-BUFFET
(Paris)

Résumé

L'insuffisance ovarienne prématurée a des conséquences majeures sur le confort de vie et la santé à long terme des femmes qui en souffrent. Les polémiques sur le traitement hormonal de la ménopause n'ont pas lieu d'être dans ce contexte où la balance bénéfice-risque l'emporte largement en faveur du traitement. Les différentes options thérapeutiques et leur application dans différentes situations spécifiques seront abordées.

Mots clés : estrogènes, vie sexuelle, contraception, ostéoporose, athérome

Hôpitaux universitaires Est-Parisien - Site Tenon - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction - APHP Université Pierre et Marie Curie - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

Correspondance : nathalie.chabbert-buffet@tnn.aphp.fr

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) affecte environ 1 % des femmes de moins de 40 ans et l'insuffisance ovarienne avancée 5 % des femmes de moins de 45 ans.

Sa prise en charge nécessite une confirmation diagnostique et un bilan étiologique pour permettre une prise en charge globale adaptée.

La carence estrogénique prématurée qui la caractérise a des conséquences multiples sur la qualité de vie en général et la qualité de vie sexuelle plus particulièrement, en raison de la double carence estrogénique et androgénique [1], en particulier après ovariectomie. Les conséquences à long terme associent principalement un sur-risque d'ostéoporose et de fractures [2], et un sur-risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires [3]. Dans ce dernier cas l'âge de survenue de l'IOP joue un rôle aggravant et le risque est clairement défini pour une survenue avant 45 ans [3]. Les marqueurs du risque cardiovasculaire sont améliorés sous traitement [4]. Une augmentation du risque de démence et de maladie de Parkinson a également été décrite [3], et semble exister quel que soit l'âge de survenue avant 48 ans.

Dans les cas extrêmes l'IOP peut être responsable d'un impubérisme et d'une aménorrhée primaire. À l'autre extrême du spectre il existe une fonction ovarienne fluctuante durant de nombreuses années qu'il faut prendre en compte pour éviter par exemple une grossesse non désirée [5].

En fonction de la cause, les conséquences de l'insuffisance ovarienne peuvent différer. Les IOP iatrogènes chirurgicales s'accompagnent d'un déficit profond en androgènes qui peut aggraver le tableau clinique [3]. Les insuffisances ovariennes chimio-induites complètes et irréversibles ont été mal évaluées en termes de fonction androgénique résiduelle.

Les modalités de prise en charge peuvent être variables en fonction de la cause, des pathologies associées et de l'âge de survenue. En dehors de situations particulières contre-indiquant les estrogènes, l'ensemble des sociétés savantes recommande l'hormonothérapie substitutive dans la prise en charge de ces patientes [6-8]. Les mesures non hormonales et en particulier hygiéno-diététiques sont tout aussi importantes, en complément de la thérapeutique hormonale le plus souvent.

I. THÉRAPEUTIQUE HORMONALE SUBSTITUTIVE

I.1. Quel bilan effectuer avant le traitement ?

Le bilan étiologique permet de dépister des situations pouvant contre-indiquer le traitement hormonal (par exemple le lupus avec syndrome des antiphospholipides) ou d'adapter la prise en charge.

Un bilan minimal adapté au contexte clinique permet de dépister les facteurs de risque osseux et vasculaires éventuellement associés à l'IOP. Sur le plan clinique la recherche et la quantification du tabagisme, l'enquête alimentaire quantifiant notamment les apports calciques, la mesure du périmètre ombilical et de la pression artérielle, la mesure de la taille sont des éléments importants de la cartographie de risque de la patiente. Sur le plan biologique le dosage de FSH et estradiol pour confirmer le diagnostic, de calcémie pour dépister une hyperparathyroïdie infraclinique, de TSH pour dépister une hyperthyroïdie ou plus souvent un surdosage en L thyroxine chez une patiente traitée pour hypothyroïdie, de vitamine D, glycémie, cholestérol total et sous-fractions représentent un bilan minimal.

La réalisation d'une ostéodensitométrie de référence est recommandée par les différentes sociétés savantes, elle est indispensable si l'IOP a été diagnostiquée plusieurs années auparavant et non/mal substituée, ou s'il existe des facteurs de risque d'ostéoporose associés ou a fortiori des signes cliniques (fractures, diminution de la taille).

L'imagerie mammaire n'a pas lieu d'être avant 50 ans en absence de contexte à risque particulier et d'anomalie clinique.

1.2. Supplémentation estrogénique

Le traitement hormonal substitutif en l'absence de contre-indication est le traitement de référence chez ces femmes jusqu'à l'âge de 50 ans. Les doses et schémas à utiliser sont l'objet actuel de discussion [9], en particulier chez les femmes très jeunes dont le pic de masse osseuse n'est pas encore constitué.

Chez les femmes non hystérectomisées le schéma est basé sur l'estradiol et la progestérone micronisée selon un schéma séquentiel en cas de désir de grossesse de manière empirique, même si les données cliniques manquent pour étayer ces pratiques [10].

L'utilisation d'une substitution par estroprogestatifs de synthèse (contraceptifs oraux) peut également être proposée [9] en particulier chez les femmes très jeunes qui l'acceptent plus facilement qu'un traitement de ménopause et ont un niveau de risque de complications faible. Dans les situations d'IOP fluctuante [5] et en l'absence de désir de grossesse, il s'agit également de la solution de choix. Les patientes qui désirent choisir un traitement hormonal de la ménopause (THM) sans effet antigonadotrope doivent être informées de son absence d'efficacité contraceptive. Pour certains, une supplémentation en continu serait même souhaitable pour éviter d'être en situation de carence estrogénique 25 % du temps. L'innocuité endométriale de la contraception en continu a été évaluée [11] et semble satisfaisante. Les données en termes de sécurités mammaire [12], clinique et vasculaire de ce type de stratégies doivent encore être évaluées. Dans les autres cas, le schéma est défini avec la patiente pour obtenir son adhésion et, en fonction, avec les données scientifiques récentes pour définir le schéma de moindre risque vasculaire et carcinologique. Les données de ce type sont toutefois rarement adaptées au contexte de l'IOP.

Chez les femmes hystérectomisées les données des grandes études épidémiologiques et randomisées des 20 dernières années ont amené à recommander un schéma sans progestatif en raison du sur-risque de cancer du sein induit par les progestatifs de synthèse associés aux estrogènes. Aucune donnée n'est disponible chez les femmes plus jeunes dans le contexte de l'IOP.

1.3. Supplémentation androgénique [13]

La question de la supplémentation androgénique est parfois soulevée. Le patch Intrinsa (testostérone) était indiqué chez les femmes annexectomisées en cas d'échec du THM bien conduit mais il a été

retiré du marché. La DHEA n'a pas démontré d'effet significatif sur la qualité de vie en dehors du cas des femmes ménopausées présentant une insuffisance surrénale.

1.4. Cas particulier de l'IOP survenue chez l'adolescente

Le traitement hormonal est alors dénommé par certains traitement de développement hormonal [14]. Son objectif en fonction du stade de développement pubertaire atteint lors de la prise en charge est de permettre à la fois un développement statural satisfaisant (avec apport complémentaire d'hormone de croissance dans certains cas) et un développement mammaire, puis l'apparition d'hémorragies de privation. Il comporte en cas de développement pubertaire incomplet une phase de traitement estrogénique seul puis une phase de traitement estroprogestatif.

1.5. Cas particulier de la femme ayant une endométriose [15]

La prise en charge de l'endométriose amène plus fréquemment à une IOP en raison des gestes ovariens couramment pratiqués. Il semble que le traitement hormonal substitutif (THS) n'augmente pas le risque de réapparition de symptômes ou de lésions, au moins chez les femmes ayant présenté une endométriose peu sévère ou opérée. Dans ce contexte il semble que l'association estroprogestative soit la formule entraînant moins de récurrence. Il n'existe pas de données permettant de définir si un schéma continu est préférable à un schéma séquentiel. Par extrapolation de données obtenues sur l'utilisation des contraceptifs estroprogestatifs dans cette pathologie, un schéma continu peut être proposé de première intention.

1.6. Cas particulier des femmes à risque de cancer du sein

Les femmes porteuses de mutations de BRCA1 ou de PTEN pourraient être à risque d'IOP [16-18] et sont à risque de cancer du sein. Par ailleurs les femmes porteuses de mutations de BRCA1 sont prises en charge par annexectomie prophylactique à partir de 40 ans et cette attitude entraîne un sur-risque de morbi-mortalité cardiovasculaire [19].

Les données de la littérature ne suggèrent pas de sur-risque de cancer du sein en cas d'hormonothérapie après annexectomie chez ces patientes. L'INCa (Institut national du cancer) propose de maintenir cette thérapeutique si nécessaire jusqu'à 50 ans.

II. PRISE EN CHARGE NON HORMONALE

Elle est complémentaire de la prise en charge hormonale ou exclusive en fonction du terrain et du souhait de la patiente. Dans le contexte de l'IOP toutefois, la démarche justifiant la prise du THS est clairement expliquée à la patiente pour essayer de lever sa réticence éventuelle.

Mesures hygiéno-diététiques

Ces recommandations, parfois difficiles à mener de front pour les patientes, sont sans doute la partie de la prise en charge la plus complexe à mettre en œuvre sur le long terme, pour la patiente et pour le praticien. Le suivi et la prise en charge des facteurs de risque osseux sont également indispensables : apports calciques de 1 000 mg/j au minimum sous forme de laitages et/ou d'eau, correction d'une carence en vitamine D.

Les mesures non médicamenteuses comportent l'hygiène de vie et l'évitement des situations majorant les bouffées de chaleurs (boissons trop chaudes, alimentation épicée...). Le dépistage des pathologies responsables de sueurs et aggravant les bouffées de chaleur a été évoqué plus haut. Les techniques telles que relaxation, acupuncture, massages ayurvédiques ou l'hypnose soulagent certaines patientes mais leur évaluation est à ses débuts.

II.1. Thérapeutiques non hormonales

Elles sont proposées lorsqu'il existe une contre-indication au THM ou que la femme ne souhaite pas de traitement hormonal. Leur efficacité est limitée dans l'absolu et dans le temps en général.

Un seul traitement médicamenteux dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) mais a été récemment déremboursé (bêta-alanine ou Abufène®). Différents traitements peuvent être proposés, hors AMM : les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les

inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, la gabapentine et la clonidine. Le cancer du sein est une des situations où se pose de façon fréquente cette problématique. De nombreuses données sur ce thème sont de ce fait issues d'études incluant des femmes traitées pour cancer du sein.

Plusieurs études, menées chez des patientes suivies pour cancer du sein, ont montré une efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (paroxétine (Deroxat[®]), fluoxétine (Prozac[®]), citalopram (Séropram[®]), et sertraline (Zoloft[®]) *versus* placebo [20]. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline venlafaxine (Effexor[®]) permettent également une réduction du score des bouffées de chaleur [21-23]. Les effets secondaires, fréquents, sont le plus souvent réversibles et sont minimisés par une prescription à dose progressive.

La gabapentine (Neurontin[®]) est un anti-épileptique apparenté au GABA (l'acide γ -aminobutyrique) et indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques (neuropathie diabétique et névralgie post-herpétique). À la dose de 900 mg/j pendant 12 semaines une réduction de 45 % des bouffées de chaleur post-chimiothérapie a été observée *versus* placebo (réduction de 29 %). La même efficacité est retrouvée sous tamoxifène [22, 24, 25].

La clonidine (Catapressan[®]) est un agoniste α -adrénergique d'action centrale avec AMM dans le traitement de hypertension artérielle (HTA), mais quasiment inusité actuellement dans cette indication. Les études menées avec un patch à 0,1 mg/j, non commercialisé en France, ont montré une efficacité de 37 à 45 % *versus* 20 à 27 % pour le placebo [26, 27]. La prescription est contre-indiquée en cas de trouble de la conduction auriculo-ventriculaire, ce qui rend la prescription malaisée en dehors du milieu cardiologique.

Concernant les phyto-estrogènes il s'agit en général d'association de composés et le métabolisme est d'une extrême complexité [28]. Il n'existe aucune preuve démontrant leur efficacité, y compris après antécédent de cancer du sein.

Chez les patientes souffrant de sécheresse vaginale, de dyspareunie ou de troubles urinaires, des ovules ou crèmes contenant des œstro-gènes (Colpotrophine[®], Trophigil[®]), utilisés deux fois par semaines, permettent une amélioration des troubles. On peut également proposer des lubrifiants ne contenant pas d'œstrogènes, à base d'acide hyaluronique par exemple (Replens[®]).

II.2. Supplémentation en vitamine D [29]

Elle nécessite un dosage préalable de la vitamine D plasmatique pour adapter la dose thérapeutique. Le schéma de Souberbielle *et al.* [30] dans le tableau 1 est simple à mémoriser. Le maintien de la supplémentation à long terme est le point le plus difficile à mettre en application en pratique.

Tableau 1 - Protocole de supplémentation en vitamine D (d'après Souberbielle et al. [30])

- a. Dosage de vitamine D (> 30 ng/ml : normal)
- b. Supplémentation de la carence
 - Vitamine D entre 20 et 30 ng/ml : UVEDOSE 100 000 - deux ampoules à 15 j d'intervalle
 - Vitamine D entre 10 et 20 ng/ml : UVEDOSE 100 000 - trois ampoules à 15 j d'intervalle
 - Vitamine D < 10 ng/ml : UVEDOSE 100 000 - quatre ampoules en 2 mois (une/15 j)
- c. Contrôle de la vitamine D une semaine après la dernière ampoule d'UVEDOSE
- d. Maintien du stock par une ampoule d'UVEDOSE 100 000 trimestrielle

CONCLUSION

La supplémentation hormonale des patientes présentant une IOP est la clé de voûte de la restauration du confort de vie des patientes et de la prévention des complications sévères de cette pathologie. Sa mise en œuvre se heurte à divers préjugés issus de la médiatisation des études menées chez les femmes ménopausées, dont l'âge, et donc le profil des risques carcinologiques et vasculaires est très différent. Dans le contexte de l'IOP, ces risques sont négligeables dans l'immédiat en général, et la thérapeutique doit être surtout adaptée au stade d'avancée de la maladie, au projet de la patiente, et le cas échéant à la pathologie causale.

Bibliographie

- [1] Van der Stege JG *et al.* Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008;15(1):23-31.
- [2] Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007;14(3 Pt 2):567-71.
- [3] Shuster LT *et al.* Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2009;65(2):161-6.
- [4] Tsimaris P *et al.* Long-term follow-up of adolescent and young adult females with hypergonadotropic hypogonadism. *Int J Endocrinol* 2012;2012:862892.
- [5] Bidet M *et al.* Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3864-72.
- [6] Utian WH *et al.* Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008;15(4 Pt 1):584-602.
- [7] Pines A *et al.* IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007;10(3):181-94.
- [8] Vujovic S *et al.* EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010;67(1):91-3.
- [9] Crofton PM *et al.* Physiological *versus* standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(6):707-14.
- [10] Gelbaya T *et al.* Optimizing hormone therapy for future reproductive performance in women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol* 2010;27(1):1-7.
- [11] Johnson JV, Grubb GS, Constantine GD. Endometrial histology following 1-year of a continuous daily regimen of levonorgestrel 90 micro g/ethinyl estradiol 20 micro g. *Contraception* 2007;75(1):23-6.
- [12] Merki-Feld GS, Seeger H, Mueck AO. Comparison of the proliferative effects of ethinylestradiol on human breast cancer cells in an intermittent and a continuous dosing regime. *Horm Metab Res* 2008;40(3):206-9.
- [13] Sonigo C, Dray G, Chabbert-Buffet N. Hormone replacement therapy: practical aspects. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012;41(7):F3-12.
- [14] Heinz M. Hormonal development therapy (HDT) in hypogonadism in long-term view. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24(2):149-55.
- [15] Moen MH *et al.* EMAS position statement: managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas* 2010;67(1):94-7.
- [16] De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010;376(9744):911-21.
- [17] Lin WT *et al.* Comparison of age at natural menopause in BRCA1/2 mutation carriers with a non-clinic-based sample of women in northern California. *Cancer* 2013;119(9):1652-9.
- [18] Oktay K *et al.* Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. *J Clin Oncol* 2009;28(2):240-4.
- [19] Parker WH *et al.* Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2013;121(4):709-16.
- [20] Stearns V *et al.* Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005;23(28):6919-30.
- [21] Bordeleau L *et al.* Therapeutic options for the management of hot flashes in breast cancer survivors: an evidence-based review. *Clin Ther* 2007;29(2):230-41.
- [22] Loprinzi CL *et al.* Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2831-7.
- [23] Loprinzi CL *et al.* Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1578-83.
- [24] Biglia N *et al.* Non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: gabapentin *versus* vitamin E. *Climacteric* 2009;12(4):310-8.

- [25] Toulis KA *et al.* Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2009; 31(2):221-35.
- [26] Goldberg RM *et al.* Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 1994;12(1):155-8.
- [27] Pandya KJ *et al.* Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000;132(10):788-93.
- [28] De Cremoux P *et al.* Controversies concerning the use of phytoestrogens in menopause management: bioavailability and metabolism. *Maturitas* 2010;65(4):334-9.
- [29] Perez-Lopez FR *et al.* EMAS position statement: vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas* 2011;71(1):83-8.
- [30] Souberbielle JC *et al.* Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008;69(6):501-10.