

# **Synthèse à destination du médecin traitant**

**Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

## **Insuffisance Ovarienne Précoce**

**Mai 2021**

**FIRENDO: Filière Santé Maladies Rares Endocriniennes**

# Sommaire

|   |          |
|---|----------|
| <b>Synthèse à destination du médecin traitant</b> ..... | <b>3</b> |
| <b>1. Présentation clinique</b> .....                   | <b>3</b> |
| <b>2. Critères diagnostic</b> .....                     | <b>3</b> |
| <b>3. Prise en charge</b> .....                         | <b>4</b> |
| 3.1 Bilan étiologique et de retentissement .....        | 4        |
| 3.2 Traitement hormonal substitutif (THS) .....         | 5        |
| <b>4. Prise en charge de la fertilité</b> .....         | <b>6</b> |
| 4.1 Prise en charge et suivi psychologique .....        | 6        |
| 4.2 Éducation thérapeutique du patient .....            | 6        |
| <b>5. Contacts et adresses utiles</b> .....             | <b>7</b> |

## Synthèse à destination du médecin traitant

**L'insuffisance ovarienne prématuurée (IOP)** est une pathologie rare de la femme touchant 1 à 2 % des femmes âgées de 40 ans, 1/1000 à l'âge de 30 ans et 1/10 000 avant l'âge de 20 ans. L'IOP est un trouble hétérogène et multifactoriel dont l'étiologie reste inconnue dans la majorité des cas. Les étiologies pouvant conduire à une IOP sont multiples et peuvent être classées entre étiologies primaires (chromosomique, génétique et auto-immune) et secondaires ou iatrogènes (chirurgicale, chimio- ou radiotoxique). Cependant, pour la majorité des IOP primaires, l'étiologie demeure inconnue, on parle alors d'IOP idiopathiques.

L'IOP répond à la définition suivante :

- Un critère clinique : aménorrhée primaire ou secondaire, ou d'une spanioménorrhée, de plus de quatre mois, survenant avant l'âge de 40 ans.

En association avec :

- Un critère biologique : un taux d'hormone folliculostimulante (FSH) élevé, supérieur à 25 UI/L, contrôlé à deux reprises, à plus de 4 semaines d'intervalle. Le taux d'estradiol est bas.

Le terme d'insuffisance sous-entend que le dysfonctionnement ovarien n'est pas obligatoirement définitif. Il peut en effet exister un degré de fluctuation du fonctionnement ovarien et la survenue de grossesses spontanées.

## 1. Présentation clinique

Il s'agit d'un hypogonadotrophisme hypergonadotropique. Dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ces patientes présentent une anovulation de type III. Cliniquement, l'IOP peut être responsable à court terme :

- D'un impubérisme avec une absence de développement mammaire, ou un arrêt de la progression pubertaire,
- D'une aménorrhée primaire, d'une aménorrhée primo-secondaire ou d'une aménorrhée secondaire, ou d'une spanioménorrhée
- De bouffées de chaleur et de sueurs nocturnes (syndrome climatérique),
- De dyspareunie,
- De baisse de la libido,
- De troubles du sommeil et de troubles de l'humeur,
- D'une infertilité.

À plus long terme, elle peut entraîner :

- Une déminéralisation osseuse,
- Ainsi qu'un risque accru de maladies cardiovasculaires.

## 2. Critères diagnostic

Compte tenu des risques accrus de mortalité et de morbidité chez les femmes atteintes d'IOP par rapport aux femmes présentant un âge de ménopause physiologique, il est important que le diagnostic soit posé rapidement.

Les études actuelles n'ont pas permis de déterminer des signes/symptômes spécifiques permettant de prédire la survenue d'une IOP.

Bien que la précision diagnostique de l'IOP soit insuffisante, l'ESHRE recommande les critères de diagnostic suivants :

- Aménorrhée ou spaniomenorrhée pendant au moins 4 mois,
- Un taux élevé de FSH supérieur à 25 UI/L à deux reprises à 4 semaines d'intervalle

## 3. Prise en charge

### 3.1 Bilan étiologique et de retentissement

Chez un nombre significatif de femmes atteintes d'IOP (dans 60 à 70% des cas à ce jour), la cause n'est pas identifiée et ces femmes sont décrites comme ayant une IOP inexplicée ou idiopathique. Les causes évidentes à l'issue de l'interrogatoire sont un antécédent de chimiothérapie et/ou de radiothérapie et un antécédent de chirurgie ovarienne bilatérale.

#### 3.1.1 Bilan génétique

Réalisation d'un caryotype en première intention chez toutes les femmes présentant une IOP non iatrogène, après signature d'un consentement éclairé.

Une recherche en biologie moléculaire d'une prémutation du gène *FMR1* est indiquée en deuxième intention, après la signature d'un consentement. En cas de prémutation avérée, la patiente doit être adressée à une équipe de génétique clinique pour rendu du résultat, conseil génétique et enquête familiale.

L'étude en biologie moléculaire d'un panel de gènes par séquençage nouvelle génération-NGS peut être proposée si le caryotype est normal et la recherche de prémutation *FMR1* est négative. Dans certains laboratoires la recherche de prémutation peut se faire en même temps que le panel de gènes. Ces examens doivent être réalisés dans des centres capables d'assurer le conseil génétique et l'étude familiale en cas de mise en évidence d'un variant pouvant expliquer le phénotype, tel que le prévoit la législation.

#### 3.1.2 Bilan auto-immun

Le dépistage des anticorps antithyroïdiens (anti-TPO) est recommandé et la recherche d'anticorps anti 21 hydroxylase (anti 21-OH) envisagée chez les femmes présentant une IOP de cause inconnue ou en cas de suspicion d'un trouble immunitaire

Chez les patientes dont le test des anti-TPO est positif, il convient de mesurer chaque année la TSH. Il est souhaitable d'adresser les patientes IOP avec un test positif des anticorps anti 21-OH à un endocrinologue pour tester la fonction surrénalienne et exclure la maladie d'Addison.

#### 3.1.3 Bilan infectieux

Il n'y a pas d'indication de dépistage des infections chez les femmes atteintes d'IOP.

### **3.1.4 Bilan de retentissement osseux**

L'évaluation de la densité minérale osseuse (DMO) doit être envisagée au moment du diagnostic d'IOP. Si un diagnostic d'ostéoporose est posé, la mesure de la DMO doit être répétée tous les 5 ans, pour suivre la récupération possible sous traitement hormonal. Une diminution de la DMO doit inciter à revoir le traitement de substitution par les œstrogènes. L'examen par un spécialiste de l'ostéoporose peut être proposé.

### **3.1.5 Bilan du retentissement gynécologique et sur la fertilité**

La prise en charge gynécologique devra évaluer le bien-être et la fonction sexuelle chez les femmes atteintes d'IOP et aborder la thématique de la fertilité (voir paragraphe suivant sur la fertilité). Le dosage de l'hormone anti-müllérienne (AMH) est un reflet de la réserve ovarienne. Il est souvent effondré dans les IOP. Une échographie par voie transvaginale (si possible) peut être effectuée pour évaluer la taille des ovaires, la présence de follicules et la taille de l'utérus.

## **3.2 Traitement hormonal substitutif (THS)**

Chez les patientes avec IOP présentant une hypooestrogénie, un THS doit être proposé au moins trois semaines par mois. Le traitement hormonal substitutif comprend des œstrogènes associés à de la progestérone ou un progestatif, au moins 12 jours par mois, pour éviter une hyperplasie de l'endomètre. Ce traitement sera poursuivi au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause, c'est-à-dire environ 51 ans.

La préférence de la patiente pour la voie et la méthode d'administration de chaque composant du THS doit être prise en compte lors de la prescription, de même que les besoins en matière de contraception.

Les patientes doivent être soigneusement informées des risques et des avantages du THS et rassurées sur le fait qu'il n'y a aucun argument suggérant une augmentation du risque de cancer du sein sous THS, lorsqu'il est pris avant l'âge physiologique de la ménopause. Le médecin doit aborder régulièrement les problèmes d'observance.

Les buts du THS sont :

- De développer puis de maintenir le volume des seins,
- De favoriser le pic de croissance pubertaire pour les adolescentes impubères,
- De protéger la masse osseuse car la carence en œstrogène est responsable d'une déminéralisation osseuse,
- De diminuer le risque cardiovasculaire car il a été rapporté un risque accru de maladies cardiovasculaires chez les patientes avec une IOP,
- D'améliorer la fonction sexuelle et la qualité de vie, en agissant sur le syndrome climatérique, la sécheresse vaginale, et la dyspareunie.

La mise en place d'un THS doit être évaluée en fonction des caractéristiques de la patiente en particulier lorsque l'IOP est associée à une autre pathologie (endométriose, maladie thromboembolique veineuse, obésité, fibromes, hypertension, etc.). Il existe très peu de contre-indication au THS, en pratique courante chez les femmes avec une IOP.

Une fois que le THS est débuté, les femmes atteintes d'IOP doivent faire l'objet d'un examen clinique annuel, en particulier avec un examen gynécologique, une palpation des seins, une mesure du poids et de la pression artérielle.

## 4. Prise en charge de la fertilité

Le traitement préventif de la survenue d'une IOP existe chez les patientes qui vont recevoir des traitements gonadotoxiques. Une consultation avec un spécialiste de la fertilité avant le début de la chimiothérapie, de la radiothérapie ou de la chirurgie est recommandée.

Les patientes éligibles à une technique de préservation de la fertilité sont :

- Les femmes atteintes de cancer ou de pathologies autres qui vont avoir des traitements potentiellement toxiques pour les ovaires (essentiellement la chimiothérapie),
- Les femmes qui présentent un risque familial d'IOP,
- Les autres situations potentiellement à risque d'IOP.

Lorsque l'IOP est diagnostiquée et en cas de projet parental, les patientes sont orientées, si elles le souhaitent, vers une prise en charge en assistance médicale à la procréation (AMP) pour une fécondation *in vitro* avec don d'ovocyte. Cependant, il est important d'informer les patientes que le pourcentage de grossesses naturelles chez les femmes avec une IOP est d'environ 4 à 6 % des cas, en raison de la fluctuation potentielle du fonctionnement ovarien. Il n'existe pas à ce jour de marqueur pouvant prédire la probabilité d'une grossesse naturelle.

L'adoption est une solution qu'il est possible de proposer aux patientes en cas d'échec, d'impossibilité ou de refus du don d'ovocytes. Dans de très rares cas, l'accueil d'embryon peut être proposé.

### 4.1 Prise en charge et suivi psychologique

Établir un diagnostic précoce d'IOP et proposer un traitement approprié peuvent souvent réduire ou prévenir les séquelles à long terme de cette pathologie.

Il est nécessaire de prendre en compte une possible altération de l'image de soi et un trouble des fonctions sexuelles. Les patientes peuvent bénéficier d'une évaluation et d'une orientation vers un psychologue et/ou des groupes de soutien. Un soutien psychologique aux patientes peut permettre de minimiser les répercussions de ce diagnostic sur la qualité de vie.

### 4.2 Éducation thérapeutique du patient

Une approche multidimensionnelle devrait être adoptée incluant l'initiation et la gestion d'un traitement hormonal substitutif et la gestion de la contraception ou de la fertilité, ainsi qu'un soutien psychosocial, un suivi annuel pour évaluer la fonction thyroïdienne, la fonction surrénalienne et la prise en charge gynécologique.

Un suivi à long terme est approprié et il incombe au praticien qui gère le THS de le réévaluer régulièrement, parallèlement à l'évaluation des risques médicaux à long terme. Il est

également important que cette prise en charge soit entreprise en collaboration avec des experts en fertilité. Une information sur les futures chances de grossesse naturelle et les options de prise en charge de l'infertilité est nécessaire. Une prise en charge psychologique est le plus souvent souhaitable car des options, comme le don d'ovocytes peuvent avoir une incidence sur la façon dont une jeune femme aborde ses relations futures et sa capacité à être en couple sur le long terme.

## 5. Contacts et adresses utiles

**Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares, de la Croissance et du Développement.** <http://crmerc.aphp.fr/>

FILIERE FIRENDO <http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>

### **Sites pédiatriques :**

Coordonnateur, Hôpital Robert Debré, APHP (Pr. Juliane Léger)

Centre constitutif, Hôpital Necker, AP-HP (Pr. Michel Polak)

### **Sites adultes :**

Centre constitutif Hôpital Saint-Antoine, APHP (Pr. Sophie Christin-Maitre),

Centre constitutif, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP (Pr. Philippe Touraine)