

ITEM 296 : AMENORRHEE

Objectifs pédagogiques terminaux : « devant une aménorrhée, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents »

I. DEFINITION

Elle est définie par l'absence de cycle menstruel chez la fille après l'âge de 16 ans avec ou sans développement pubertaire - aménorrhée primaire (AP) - ou par son interruption chez une femme préalablement réglée - aménorrhée secondaire (AS). La distinction classique entre AP et AS est artificielle puisque leurs étiologies se recouvrent.

Les règles sont la conséquence de la chute conjointe de l'estradiol et de la progestérone sur un endomètre ayant proliféré et s'étant différencié. L'âge moyen des premières règles en France est de 12 ans et 8 mois. Le délai entre le développement mammaire et les règles est en moyenne de 2 ans.

L'absence de règles est physiologique pendant la grossesse, la lactation et la ménopause.

En revanche, toute interruption du cycle menstruel, au-delà d'un mois, après arrêt d'une contraception orale est anormal et justifie une enquête étiologique. **Le diagnostic de grossesse doit toujours être éliminé.** En pathologie, l'existence d'une aménorrhée témoigne d'une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien ou d'une anomalie anatomique de l'utérus et/ou du vagin (Fig 1).

Un traitement estroprogestatif sans bilan préalable n'est pas souhaitable. Une substitution de l'insuffisance hormonale ne sera proposée qu'après un bilan étiologique.

L'aménorrhée peut être précédée d'irrégularités menstruelles dont la valeur sémiologique est similaire.

II. CONDUITE DIAGNOSTIQUE

A) AMENORRHEE PRIMAIRE

1. Interrogatoire

1. Devant une aménorrhée primaire la probabilité d'une cause génétique est importante, il convient donc de **rechercher l'existence, dans la famille, d'autres individus atteints d'hypogonadisme.** Il faut demander l'âge de la puberté chez les parents et les frères et sœurs qui peuvent orienter vers un retard pubertaire simple.
2. L'interrogatoire permet aussi de rechercher **une carence nutritionnelle liée ou non à une maladie chronique.**

2. Examen clinique

- Il précisera :
 - le poids, la taille et l'IMC. La notion d'amaigrissement doit être recherchée. **Une petite taille et le syndrome malformatif** feront évoquer un syndrome de Turner (Fig 3).
 - **le développement pubertaire**, en particulier le stade de développement mammaire qui permettra de préjuger de la sécrétion d'estradiol.
 - **la pilosité pubienne et axillaire** reflet de l'imprégnation androgénique. L'absence de pilosité doit faire évoquer un syndrome de résistance aux androgènes.
 - **l'examen abdominal** à la recherche d'une masse pelvienne, évocatrice d'un hémato-colpos. L'examen des organes génitaux externes a pour but de rechercher une ambiguïté, qui peut s'intégrer dans une dysgénésie gonadique, une hyperplasie congénitale des surrénales ou une anomalie de la biosynthèse ou de la sensibilité aux androgènes. L'examen gynécologique avec un spéculum ne sera réalisé que si la patiente a déjà eu des rapports sexuels. Il permet d'évaluer la trophicité vaginale et la perméabilité du col.
- En cas d'impubérisme, on recherchera une **anosmie** dont la présence confirmera le syndrome de Kallmann (Fig 2).

3. Les examens complémentaires

- Une courbe de croissance et un âge osseux pour rechercher une cassure de la courbe.
- Une **échographie pelvienne** par voie abdominale le plus souvent précise la taille et position des gonades et surtout l'existence de dérivés müllériens. L'absence de l'utérus, souvent associée à un vagin borgne, doit faire rechercher une anomalie anatomique comme le syndrome de Rokitanski mais aussi du tissu testiculaire dans les canaux inguinaux. Une hauteur utérine supérieure à 35 mm signe un début de puberté.
- Un dosage de FSH et d'estradiol pour distinguer une atteinte gonadique ou hypothalamo-hypophysaire.

4. **Un caryotype classique** permet de déterminer le sexe génétique de l'individu XX, XY ou forme mosaïque. Il peut être amélioré si besoin par des techniques d'hybridation in situ, utiles pour la recherche de grosses délétions du chromosome. **L'examen moléculaire des chromosomes sexuels (avec des sondes X et Y spécifiques) permet de déterminer rapidement le sexe moléculaire de l'individu.**

5. Devant une **aménorrhée primaire chez une adolescente ayant par ailleurs un développement pubertaire normal**, la démarche diagnostique, après avoir vérifié l'absence de grossesse et d'une agénésie utérine, sera celle d'une aménorrhée secondaire.

B) AMENORRHEE SECONDAIRE

Les aménorrhées secondaires sont le plus souvent le résultat d'une grossesse ou d'une pathologie acquise (**Fig 4**). Cependant, une anomalie génétique est toujours possible surtout si l'aménorrhée a été précédée d'une anovulation chronique depuis la puberté.

1. Interrogatoire

- Recherche des **causes évidentes** comme un rapport sexuel potentiellement fécondant, certaines prises médicamenteuses (médicaments antidopaminergiques élevant la prolactine, macroprogestatifs entraînant atrophie de l'endomètre, corticothérapie, antécédent de chimiothérapie), une maladie endocrinienne ou chronique pouvant retentir sur l'axe gonadotrope, le fonctionnement ovarien ou l'état nutritionnel.
- Il est important de **dater l'ancienneté des troubles**. Un contexte de post partum doit être recherché.
- L'existence de **bouffées de chaleur fera suspecter une insuffisance ovarienne**.
- En cas de douleurs pelviennes cycliques on s'orientera vers une cause utérine d'autant plus qu'il existe une notion de traumatisme endo-utérin (curetage, IVG).

2. Examen clinique

- Les **signes d'hyperandrogénie** (séborrhée, acné, hirsutisme, alopecie, hypertrophie musculaire, rauçité de la voix) peuvent accompagner une aménorrhée. Ils orientent vers certaines causes en particulier le syndrome des ovaires polykystiques. Un tableau sévère d'évolution rapide oriente vers une cause tumorale.
- Une **galactorrhée** doit être recherchée mais, en pratique, ce signe clinique est d'une sensibilité et d'une spécificité plus médiocres que la diminution de la libido pour reconnaître une pathologie de la prolactine.
- Des céphalées, une amputation du champ visuel, un diabète insipide peuvent orienter vers une pathologie hypothalamo-hypophysaire.
- Les signes de **carence estrogénique** sont présents lorsque l'atteinte gonadotrope ou ovarienne est profonde.
 - L'aménorrhée s'accompagne alors d'une **sécheresse de la muqueuse vaginale**, responsable d'une **dyspareunie** (rapports sexuels douloureux).

- L'examen gynécologique est important pour apprécier l'état des muqueuses et visualiser éventuellement la **glai­re cervicale**.
- **Le test aux progestatifs** a pour but d'apprécier la sécrétion ovarienne d'estradiol d'une femme en aménorrhée. Il consiste en l'administration d'un progestatif pendant 10 jours : le test est dit positif si surviennent des règles dans les 5 jours suivant l'arrêt du progestatif. Ce test qui rend compte de l'imprégnation par les estrogènes de l'endomètre, est au contraire négatif, lorsque la carence estrogénique est sévère.
-
- En l'absence de signe d'appel orientant vers une cause particulière **l'enquête nutritionnelle** est obligatoire à la recherche d'une sélection alimentaire avec apports diminués en lipides et augmentés en glucides et en fibres. Un contexte de pratique sportive intense (> 6h par semaine) et un terrain psychologique de type anxieux doivent être recherchés.

3. Examens complémentaires

Les premiers examens complémentaires ont pour but **d'écart­er une grossesse** puis de **chercher une pathologie de la prolactine, un déficit gonadotrope (E2 bas, concentrations de LH et de FSH non élevées) ou une insuffisance ovarienne (E2 bas, concentrations élevées de LH et de FSH) et une dystrophie ovarienne polykystique**. Ces pathologies représentent en effet la grande majorité des causes d'aménorrhée secondaire.

III. CAUSES ET PHYSIOPATHOLOGIE DES AMENORRHEES

A) LES AMENORRHEES HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRES (ESTRADIOL BAS, GONADOTROPHINES NORMALES OU BASSES)

- Définies comme **l'incapacité de l'hypothalamus à libérer la GnRH avec une pulsatilité de fréquence et d'amplitude compatibles avec la physiologie de la reproduction**. Cette définition est confirmée par la réponse à l'administration pulsatile de GnRH exogène qui rétablit la mécanique ovulatoire.
- L'exploration hormonale de ces patientes très fréquemment en aménorrhée, s'effectue au mieux après le **test aux progestatifs**. Ce test est négatif dans les AH profondes, en raison de la carence oestrogénique.
- **Les concentrations plasmatiques d'estradiol sont basses. Celles de LH sont normales basses**, comparables à celles d'une phase folliculaire précoce voire franchement basses. Les concentrations de FSH sont légèrement élevées dans les causes hypothalamiques.
- Le **test à la GnRH** est actuellement peu utilisé, car il peut être négatif (absence d'élévation de LH et de FSH après administration intraveineuse de GnRH) ou positif.
- **Les concentrations des androgènes** sont normales ou basses par absence de production ovarienne d'androstènedione non stimulée par les gonadotrophines.
- Les études de **pulsatilité** de LH sont réalisées uniquement dans le cadre de protocole de recherche.
- La preuve de l'origine hypothalamique de l'anovulation sera souvent apportée par **l'absence de pathologie hypophysaire directement décelable à l'imagerie et surtout par le rétablissement d'une mécanique ovulatoire correcte après administration pulsatile de GnRH exogène**. Il est nécessaire de réaliser une imagerie par résonance magnétique (IRM) ou, à défaut, un scanner de la région hypothalamo-hypophysaire à la recherche d'une éventuelle tumeur ou infiltration de la tige pituitaire.

1. les atteintes organiques de l'hypothalamus

La prolactine est le plus souvent élevée soit par déconnexion, soit par sécrétion par la lésion.

Les tumeurs et processus infiltratifs les plus souvent en cause sont les **macroadénomes hypophysaires et les crâniopharyngiomes**. L'IRM permet d'en faire le diagnostic et d'en évaluer l'extension, en particulier vers les voies optiques et les sinus caverneux, élément majeur de la discussion thérapeutique. Elle sera toujours complétée par un champ visuel à l'appareil de Goldmann ou en périmétrie automatisée et une mesure de l'acuité visuelle dont l'atteinte conditionne l'urgence du traitement.

- L'imagerie par résonance magnétique avec injection de gadolinium permet aussi de faire le diagnostic des **processus infiltratifs** hypothalamiques, souvent invisibles au scanner tels la sarcoïdose et l'histiocytose.

2. Les hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux

- Les hypogonadismes congénitaux se révèlent par un **impubérisme**. Dans certaines formes partielles, un développement pubertaire est possible mais l'aménorrhée primaire est quasi constante.
- Il s'agit du **syndrome de Kallmann** (non lié au chromosome X chez la femme, Fig 2) qui associe à l'hypogonadisme une anosmie et qui résulte d'une anomalie de la migration des neurones à GnRH, de la placode olfactive vers le noyau arqué pendant la vie embryonnaire. A l'IRM les bulbes olfactifs sont absents ou hypoplasiques. Le gène FGFR1 (Fibroblast Growth Factor Receptor de type 1) est impliqué dans certaines formes autosomiques dominantes.
- Un certain nombre d'hypogonadismes hypogonadotrophiques sans anosmie résulte d'anomalies génétiques : perte de fonction du récepteur de la GnRH, et perte de fonction de GPR54 (G protein coupled Receptor), nouvel acteur de l'axe gonadotrope.

2- Les atteintes fonctionnelles hypothalamiques

- Sont de loin **la cause la plus fréquente d'AH**.
- Elles sont **très souvent en rapport avec un apport calorique insuffisant** et associées à des perturbations des paramètres reflétant l'état nutritionnel. Des pertes de poids importantes ($< 66\%$ du poids idéal ou $BMI < 16 \text{ kg/m}^2$) sont constamment associées à un déficit gonadotrope profond (Fig 5). Ces patientes ont, à l'échographie, de petits ovaires avec quelques follicules antraux voire un aspect multifolliculaire..
- Un tableau similaire mais plus fréquent est observé chez des femmes jeunes de poids normal (avec un BMI compris entre 18 et 22 kg/m^2) mais dont les apports nutritionnels, en particulier en lipides, sont insuffisants par rapport à leur dépense énergétique.
- **Les conséquences à long terme de la carence estrogénique, sur la minéralisation osseuse, de la carence estrogénique**. Le risque ostéoporotique sans parler des conséquences sur la trophicité vaginale et la libido justifient donc toujours le rétablissement des cycles artificiels.

2. les hyperprolactinémies

- elles sont responsables de 20 % des anovulations.
- Elles peuvent entraîner soit des irrégularités menstruelles soit une aménorrhée qui traduit alors simplement une atteinte gonadotrope plus profonde.
- Bien que les causes d'hyperprolactinémies se situent fréquemment à l'étage hypophysaire, l'effet antigonadotrope de la prolactine s'exerce de façon prédominante sinon exclusive au niveau hypothalamique.

- L'IRM hypothalamo-hypophysaire est nécessaire pour visualiser un microadénome à prolactine ou un processus expansif de la région avec une hyperprolactinémie de déconnexion.
 - Les causes des hyperprolactinémies sont détaillées dans le chapitre adénomes hypophysaires (item...).
3. Les déficits gonadotropes d'origine hypophysaire.

Ils sont beaucoup **plus rares** que les atteintes hypothalamiques.

Au plan étiologique, le **syndrome de Sheehan** résulte classiquement d'une nécrose hypophysaire du post-partum à la suite d'un accouchement hémorragique avec collapsus vasculaire. Le tableau clinique associe une aménorrhée (absence de retour de couches) et une absence de montée laiteuse. Le déficit des fonctions hypophysaires peut être incomplet.

- En fait, une grande partie des aménorrhées du post-partum est plutôt due à une atteinte auto-immune de l'hypophyse. Ces **hypophysites auto-immunes** peuvent, comme la nécrose hypophysaire, se révéler par une absence de montée laiteuse et une aménorrhée du post-partum, mais il manque la notion étiologique d'accouchement hémorragique. L'IRM hypophysaire permet de suspecter le diagnostic en montrant une grosse hypophyse en hyper signal spontané, parfois d'allure pseudo tumorale, ou inversement une selle turcique vide. De même, l'existence d'une insuffisance antéhypophysaire dissociée est en faveur de ce diagnostic.
- Parmi les **causes génétiques**, il existe l'hémochromatose, les rares cas de mutations de la β FSH et du récepteur de la GnRH.

4. Les aménorrhées liées à d'autres endocrinopathies.

- Les troubles des règles sont rares au cours des **hypothyroïdies**. Seules les hypothyroïdies très sévères (comme ordre de grandeur TSH > 100 mUI/ml) s'accompagnent d'hyperplasie hypophysaire. En l'absence d'une atteinte gonadotrope ou ovarienne associée, ils régressent avec le traitement de la dysthyroïdie.
- **L'hypercorticisme** indépendamment de son étiologie, est une cause beaucoup plus importante d'aménorrhée. Celle-ci résulte à la fois du déficit gonadotrope et de l'atteinte de la stéroïdogénèse. Dans les corticothérapies au long cours, l'atteinte osseuse liée à l'excès de glucocorticoïdes est aggravée par la carence estrogénique. En l'absence de contre-indication liée à la maladie causale, un traitement substitutif estroprogestatif doit donc être instauré.

3. LES AMENORRHEES PAR ANOVULATION CHRONIQUE (AC).

Les anovulations se caractérisent par l'**absence de pic cyclique de LH et de sécrétion de progestérone**. La **sécrétion d'estradiol est le plus souvent présente**. Elle est **acyclique**.

Le tableau clinique est dominé par les anomalies du cycle menstruel. Les troubles des règles sont représentés par une **aménorrhée**, parfois des irrégularités menstruelles ou des ménométrorragies. Ces troubles peuvent alterner chez une même patiente.

1. Les anovulations chroniques sans carence estrogénique avec signes d'hyperandrogénie : le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

Par définition il existe au moins deux des trois critères suivants : un critère clinique avec une anovulation et/ou une hyperandrogénie, un critère biologique d'élévation des androgènes et un critère morphologique

avec un nombre de follicules de diamètre supérieur à 8 mm, supérieur à 12.

1. Par sa fréquence (plus de 5% de la population féminine), il constitue une **cause majeure d'anovulation**.
 2. Sa **physiopathologie** reste débattue. Le SOPK résulte d'**anomalies primitivement ovariennes**. Chez 50% des patientes l'**hyperinsulinisme secondaire à une insulino-résistance** pourrait jouer un rôle pathogène. La fréquence des formes familiales de SOPK suggère l'existence d'une prédisposition génétique à cette maladie, de transmission probablement autosomique dominante. Cette affection est hétérogène et d'origine multigénique.
 3. Clinique et exploration
 - L'histoire est caractéristique si elle associe, **depuis la puberté, des irrégularités menstruelles** (évoluant éventuellement vers une aménorrhée) une **acné** et un **hirsutisme**, un **surpoids** et parfois un **acanthosis nigricans**.
 - L'échographie (réalisée par un échographiste entraîné et, au mieux, par voie vaginale) est un examen très utile. Il montre **2 gros ovaires (Fig 6) (>10 ml) avec de nombreux (> 12 dans chaque ovaire) petits follicules (de 2 à 9 mm) et une hypertrophie du « stroma »**.
 - Biologiquement, le **taux de LH est élevé dans environ 50% des cas**.
 - L'**hyperandrogénie**, présente chez la moitié des patientes, se traduit par une **élévation modérée de la Δ 4-androstènedione plasmatique** avec, par conversion périphérique, **élévation parallèle de la testostérone**. La concentration plasmatique d'E2 est normale pour une phase folliculaire précoce mais ne varie pas au cours du cycle. L'imprégnation estrogénique et néanmoins suffisante ce qui explique qu'un saignement soit constamment obtenu après administration de progestatifs (**test aux progestatifs positif**)
 - Enfin, il est absolument nécessaire avant de porter un diagnostic définitif de SOPK d'avoir éliminé une sécrétion pathologique ovarienne ou surrénalienne d'androgènes ou de cortisol (cf. infra).
2. Les aménorrhées par hyperandrogénie organique ovarienne ou surrénalienne.
1. Toute hyperandrogénie sévère peut être responsable d'une aménorrhée.
 2. Lorsque l'origine est tumorale, les **signes de virilisation sont importants**, souvent **d'apparition récente**. Dans les formes majeures, il existe une alopécie majeure, une raucité de la voix, une hypertrophie musculaire et une hypertrophie clitoridienne.
 3. **Si la concentration plasmatique de testostérone dépasse 1,5 ng/ml, il faut rechercher une cause tumorale d'hyperandrogénie : hyperthécose ovarienne, une tumeur de l'ovaire ou de la surrénale.**
 4. Pour localiser la tumeur, il peut être nécessaire de réaliser un cathétérisme simultané des 2 veines ovariennes et d'une veine périphérique. Le diagnostic différentiel entre arrhénoblastome et hyperthécose peut être délicat.
 5. L'**hyperandrogénie surrénalienne** peut être consécutive à une sécrétion directe de testostérone par la tumeur ou au métabolisme périphérique de ses précurseurs Δ 4-androstènedione ou DHEA(S) sécrétés en excès. Une fois évoqué, le diagnostic sera confirmé par un scanner des surrénales.
 6. enfin, un **déficit enzymatique surrénalien en 21-hydroxylase** doit être éliminé.

- Dans les formes classiques de déficit en 21-hydroxylase, l'aménorrhée peut être secondaire à une atrophie endométriale voire même un déficit gonadotrope induit par la sécrétion surrénalienne permanente de progestérone.
- Ce diagnostic ne sera envisagé que si **le taux basal de 17 hydroxy-progestérone est supérieur à 2 ng/ml** en phase folliculaire précoce. Si nécessaire, il sera confirmé par une élévation supérieure à 10 ng/ml après stimulation par l'ACTH (Synacthène ordinaire).

4. LES INSUFFISANCES OVARIENNES PREMATUREES.

Si l'épuisement du capital folliculaire survient **avant la puberté**, la présentation clinique sera celle d'un **impubérisme avec une aménorrhée primaire**. Lorsque la disparition des follicules ovariens a lieu **après la puberté** on observera une **aménorrhée primaire ou secondaire avec bouffées de chaleur**, dyspareunie et test aux progestatifs négatif. Dans tous les cas, les dosages hormonaux mettent en évidence **une élévation des concentrations des gonadotrophines avec taux plasmatiques d'estradiol bas**. Par définition, une insuffisance ovarienne est prématurée lorsqu'elle survient avant l'âge de 40 ans.

1. Les agénésies et dysgénésies gonadiques

Le syndrome de Turner (45, X) (Fig 3)

Chez ces patientes, les ovocytes sont présents mais disparaissent le plus souvent avant la naissance ou l'âge théorique de la puberté, ce qui explique l'**impubérisme**. Parfois, l'existence d'un capital folliculaire résiduel permettra un certain développement pubertaire. La fréquence du syndrome du Turner est comprise entre 1/1500 et 1/2500 naissances féminines. Dans plus de la moitié des cas, il s'agit de mosaïques 45,X / 46,XX. La présence d'un fragment de chromosome Y visualisé au caryotype ou par Southern Blot devra faire rechercher un gonadoblastome, surtout en cas d'hyperandrogénie. Le diagnostic de syndrome de Turner sera suspecté devant l'existence quasi constante d'une **petite taille**, associée à un **syndrome malformatif** d'importance variable (thorax en bouclier, implantation basse des oreilles et des cheveux, pterygium coli, cubitus valgus, coarctation de l'aorte, rein en fer à cheval).

Les **dysgénésies gonadiques pures** se distinguent du Turner par l'existence d'une **taille normale** voire supérieur à la normale et l'**absence de syndrome malformatif**. Lorsque le caryotype est 46,XX des délétions importantes du bras long du chromosome X, visibles en microscope, ont été mises en évidence. Dans ces cas, il s'agissait d'insuffisances ovariennes primitives sans stigmatisme turnérien, révélées par une aménorrhée primaire ou secondaire.

2- Les insuffisances ovariennes primitives d'origine iatrogène.

Elles sont la conséquence de certaines **chimiothérapies** (essentiellement les agents alkylants) et de la **radiothérapie abdomino-pelvienne**. En raison de l'amélioration constante du pronostic des affections malignes, le devenir de la fertilité de ces patientes est devenu un problème pratique fréquent.

3. Les atteintes ovariennes d'origine auto-immune.

Le plus souvent, l'atteinte ovarienne semble résulter d'une **destruction auto-immune (ovarite auto-immune lymphoplasmocytaire)** qui aboutit à une fibrose ovarienne.

Les insuffisances ovariennes d'origine auto-immune peuvent être apparemment **isolées**. Dans 10 à 20 % des cas elles font partie d'une **polyendocrinopathie auto-**

immune de type 1 (parfois dans le cadre d'un syndrome APECED -(Autoimmune Polyendocrinopathy Ectodermal Dystrophy), ou polyendocrinopathie de type 2. ou peuvent participer au tableau d'autres maladies auto-immunes. Parmi les atteintes endocrines les plus fréquemment associées, il faut citer l'insuffisance surrénale et les hypothyroïdies type maladie de Hashimoto. Plus rarement, on trouvera une hypoparathyroïdie, une moniliase, un diabète auto-immun, une maladie de Basedow ou une hypophysite. Ces atteintes peuvent survenir avant, pendant ou près l'atteinte ovarienne. Un bilan pluri-endocrinien doit donc faire partie du suivi régulier de ces patientes.

2. Les insuffisances ovariennes primitives par déficit de la stéroïdogénèse et atteinte de la réceptivité ovarienne aux gonadotrophines. exceptionnelles

Mutations des enzymes de la stéroïdogénèse.

Elles se révèlent par une **absence de production d'estradiol** avec **impubérisme**, si le déficit est complet, ou par une **aménorrhée primaire** associée à un **développement pubertaire plus ou moins complet** lorsqu'il persiste une certaine activité enzymatique.

Les mutations inactivatrices des récepteurs des gonadotrophines sont exceptionnelles. Les mutations inactivatrices du récepteur de la FSH sont responsables d'une aménorrhée primaire sans ou avec développement pubertaire en fonction de la profondeur de l'atteinte du récepteur.

Des mutations du récepteur de la LH peuvent être responsable d'aménorrhée primaire aussi bien chez des sujets de génotype masculin que féminin. Dans le premier cas, il existe un phénotype féminin plus ou moins complet. Les dérivés mullériens sont absents car la gonade mâle présente, certes une atrophie leydigienne, mais un développement sertolien normal, permettant la sécrétion d'AMH.

5. AMENORRHEES PAR ANOMALIE UTERINE (Fig 7).

Les anomalies congénitales du tractus génital pouvant être responsables d'une aménorrhée primaire ne sont exceptionnelles. Les signes d'accompagnement seront fonction du siège et du degré de la malformation.

1. Une imperforation hyménéale ou une malformation vaginale seront suspectées chez une jeune fille ayant un développement pubertaire normal et des douleurs pelviennes cycliques. Elle sera confirmée par l'examen gynécologique.
2. Une agénésie utérine sera évoquée devant un tableau similaire sans douleurs. Le principal problème diagnostique en l'absence d'ambiguïté sexuelle est de faire la différence entre une agénésie mullérienne isolée et des anomalies sévères de la biosynthèse ou de la réceptivité aux androgènes.
3. Les aménorrhées secondaires d'origine utérine sont la conséquence de synéchies utérines secondaires à des gestes traumatiques sur l'utérus (curetage répétés, IVG, chirurgie pour myomes ou césarienne) (Fig 7). Plus rarement, il s'agit d'une tuberculose utérine.

Madame M. 31 ans consulte pour une aménorrhée survenue à l'arrêt de sa contraception estroprogestative il y a trois mois. Elle a débuté cette contraception à l'âge de 17 ans, en raison de cycles irréguliers avec syndrome prémenstruel. Aucun examen n'a été réalisé à cette époque. Madame M pèse 75 Kg pour 1 m 65.

- 1- quelles données de l'examen clinique recherchez vous pour orienter le diagnostic devant cette aménorrhée secondaire.
- 2- Connaissez vous un test thérapeutique qui pourrait vous orienter dans votre démarche étiologique.
- 3- Quels examens biologiques demandez vous de première intention pour progresser devant une aménorrhée secondaire.
- 4- La testostérone est à 0,9ng/ml. Quels diagnostic(s) évoquez vous par ordre de fréquence.
- 5- Quels sont les éléments cliniques et paracliniques qui vous permettront de confirmer le diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques.
- 6- Madame M a arrêté sa contraception car elle désire une grossesse. Quelles sont les grandes lignes de sa prise en charge ?

Réponses

- 1- Devant une aménorrhée secondaire chez une femme de 31 ans on recherche d'abord des signes anamnestiques (oubli de pilule) et cliniques (tension mammaire, nausées) en faveur d'une grossesse. Puis on recherchera les autres grandes causes d'aménorrhée (par ordre de fréquence décroissante). La présence de signes d'hyperandrogénie (acnée séborrhéique, hirsutisme) oriente vers une hyperandrogénie tumorale (évolution rapide, voire explosive, virilisation importante) ou non, d'origine surrénalienne ou ovarienne (surpoids, acanthosis nigricans évocateur d'insulinorésistance). La présence d'une galactorrhée orientera vers une hyperprolactinémie. L'existence d'un déficit pondéral ou d'une alimentation très sélective (pauvre en graisse) orientera vers un hypogonadisme hypogonadotrope « fonctionnel ». La présence de bouffées de chaleur oriente vers une ménopause précoce.
- 2- Chez une femme en aménorrhée le test au progestatif (administration pendant 10 jours d'un progestatif) permet de conclure à une imprégnation estrogénique persistante si un saignement survient à l'arrêt du progestatif. Ce test permet d'éliminer s'il est positif (saignement à l'arrêt du progestatif) une ménopause précoce, un hypogonadisme hypogonadotrophique .
- 3- Le dosage d'hCG permet d'éliminer une grossesse.

Puis de première intention

- 1) le dosage de testostérone plasmatique (éventuellement couplé à la SHBG, chez cette femme en surpoids)
- 2) le dosage de prolactine,
- 3) les dosages de FSH et d'estradiol réalisés en aménorrhée (sans date préférentielle au-delà de 6 semaines) ou au troisième jour du cycle si celui-ci survient permettent de s'orienter vers respectivement une hyperandrogénie, un hypogonadisme hypo ou hypergonadotrophique ou une hyperprolactinémie .

- 4- Devant une hyperandrogénie modérée chez une femme en surpoids ayant des troubles des cycles apparus à la puberté on évoque avant tout un Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Un déficit en 21 hydroxylase à révélation tardive, principal diagnostic différentiel du SOPK, doit être systématiquement recherché (le diagnostic repose sur le dosage de la 17 hydroxyprogestérone, précurseur stéroïdien situé immédiatement en amont du déficit enzymatique, de base et éventuellement après stimulation par un analogue de synthèse de l'ACTH, le Synacthène). Puis une hyperandrogénie d'origine surrénalienne non tumorale (syndrome de Cushing) et enfin une tumeur ovarienne ou surrénalienne androgéno sécrétante.
- 5- Le diagnostic de SOPK repose depuis la conférence de consensus de Rotterdam de 2003 sur l'observation de deux au moins des trois critères suivants :
 - 1) troubles du cycle à type de spanio/aménorrhée
 - 2) hyperandrogénie clinique ou biologique (définie au mieux par l'index d'androgènes libres = Testostérone totale/SHBG, car le surpoids induit une élévation de la SHBG qui augmente « artificiellement » le taux de testostérone totale)
 - 3) observation à l'échographie pelvienne par voie endovaginale d'ovaires multifolliculaires présentant plus de 12 follicules de 9 mm de diamètre ou moins.
- 6- Pour améliorer la mécanique ovulatoire on propose en premier lieu un régime permettant une réduction pondérale (ici IMC à 27.5 = surpoids) et une activité physique régulière.

Un traitement par insulino-sensibilisateur (de type metformine) peut également être proposé.

En cas d'échec après quelques mois (on n'attend pas 24 mois chez ce couple dont l'un des membres présente une pathologie pouvant réduire la fertilité), on pourra proposer une stimulation de l'ovulation (par citrate de clomifène initialement) débutée à l'issue d'un bilan d'infertilité comportant au minimum un spermogramme et une hystérosalpingographie.

Dans un cadre plus général, le SOPK est une pathologie qui comporte une augmentation du risque métabolique et vasculaire. Il faut donc orienter si nécessaire vers le sevrage tabagique, dépister un syndrome métabolique (TA, glycémie, bilan lipidique). Dans le cadre de la grossesse à venir enfin, il faudra préconiser un dépistage précoce du diabète gestationnel.

Figure 1 acanthosis nigricans signe d'insulinorésistance



Figure 2 Ovaire polykystique à l'échographie , nombreuses images de petits follicules de moins de 10 mm en périphérie.



CAS CLINIQUE aménorrhée

Une femme de 20 ans consulte pour une aménorrhée existant depuis six mois.

A l'interrogatoire, on note un développement mammaire et pileux apparus vers l'âge de 11 ans $\frac{1}{2}$. Les premières règles sont apparues vers l'âge de 13 ans $\frac{1}{2}$.

De 13 ans $\frac{1}{2}$ à 16 ans $\frac{1}{2}$, les cycles étaient espacés, avec un saignement tous les trois à quatre mois.

Vers l'âge de 16 ans, une contraception estroprogestative (Diane 35 ®) est prescrite. Cette contraception a été arrêtée depuis six mois et aucun saignement n'est survenu.

A l'examen clinique, la patiente a un poids de 67 kg pour 1,69 m, une pression artérielle à 13/7. Il n'y a pas d'hirsutisme franc chez cette patiente blonde, mais on note une peau et des cheveux gras.

A l'examen gynécologique, il n'y a pas d'anomalie, avec en particulier un clitoris normal et la présence de glaire cervicale.

Question 1

Quel est le diagnostic le plus probable chez cette patiente, en expliquant les éléments de l'histoire et de l'examen clinique qui vous font penser à cette hypothèse ?

Réponse : Syndrome des ovaires polykystiques car :

C'est la cause la plus fréquente de ce type de tableau clinique

Associant des irrégularités menstruelles depuis la puberté et des signes d'hyperandrogénie modérée



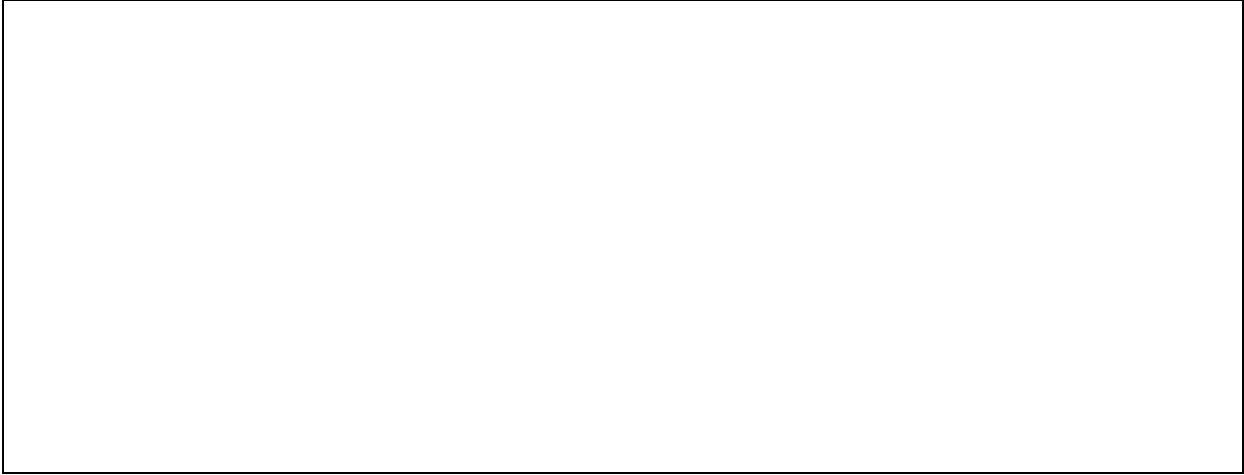
Question 2

Quels examens hormonaux allez-vous demander de première intention, pour étayer votre hypothèse ?

Expliquez ce que vous attendez de chacun de ces dosages.

Un dosage de Estradiol (E2) , LH et FSH sont utiles pour écarter les autres causes fréquentes d'aménorrhée comme les insuffisances ovariennes primitives (FSH élevé et estradiol bas) ou les déficits gonadotropes (gonadotrophines et estradiol bas) chez cette patiente E2 sera dans les limites de la norme observée chez les femmes en début de phase folliculaire (J4-J6), la LH peut être élevée (dans près de 50% des cas) ou bien normale, la FSH est le plus souvent normale ou légèrement abaissée (les valeurs de ces 2 gonadotrophines seront comparées à celle observées chez des femmes cyclées en début de phase folliculaire).

Devant les signes d'hyperandrogénie un dosage de testostérone sera fait qui sera souvent un peu augmenté (entre 0,6 et 1 ng/ml) mais la normalité de ce paramètre n'élimine pas le diagnostic.

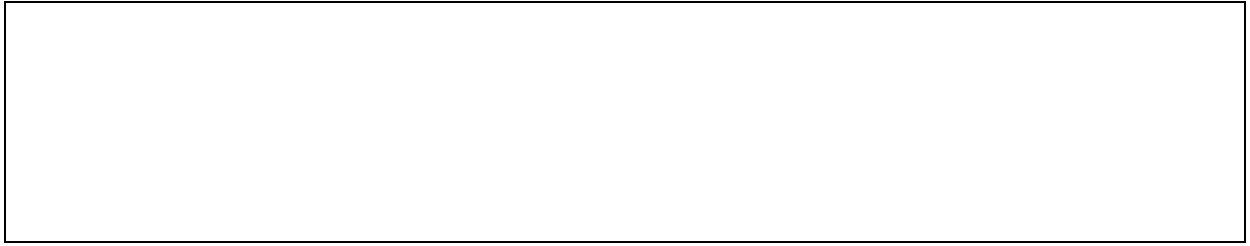


Question 3

Quel examen morphologique sera d'après vous intéressant chez cette patiente, et pourquoi ?

Une échographie pelvienne par voie sus-pubienne et au mieux par voie endovaginale permettra de préciser la taille et la morphologie ovarienne (voir ITEM 5).

Une surface $>$ à 5 cm² ou un volume $>$ à 10 ml d'un des ovaires sont très évocateurs de ce diagnostic ainsi qu'un nombre de follicules de 2 à 9 mm $>$ à 12 par ovaire (critères de Rotterdam). Une hypertrophie du stroma ovarien est aussi en faveur de ce diagnostic.



Question 4

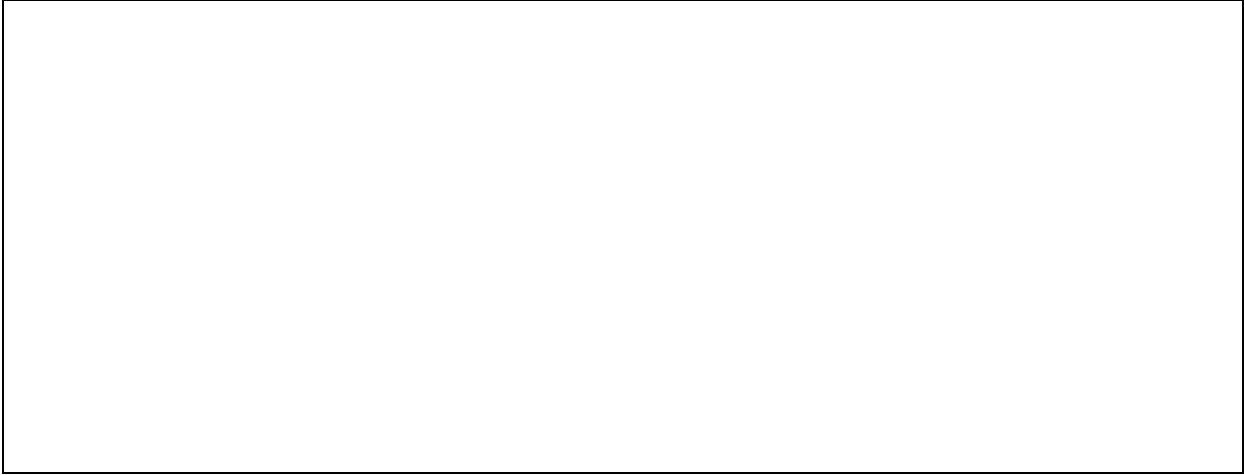
Quels sont, d'après vous, les principaux diagnostics différentiels à éliminer avant de confirmer l'hypothèse que vous avez posée lors de la question 1. Quels examens allez-vous réaliser pour écarter ces diagnostics ?

Il faut tout d'abord éliminer une hyperprolactinémie par un dosage de la prolactinémie et un déficit en 21 hydroxylase à révélation tardive par la réalisation d'une mesure de la 17 hydroxy-progestérone plasmatique le matin de base et éventuellement sous synacthène ordinaire

Par prudence un dosage d'hCG plasmatique sera effectué pour écarter une grossesse possible chez cette jeune femme ayant arrêté sa contraception

On recherchera des signes d'hypercortisolisme clinique et au moindre doute on réalisera une mesure du cortisol libre urinaire ou un freinage minute à la dexaméthasone. Cependant la chronicité des troubles chez cette patiente rend peu vraisemblable cette éventualité.

Certains proposent un dosage de la TSH pour écarter une dysthyroïdie



Coordinateur ITEM 296

Pr Jacques YOUNG

Clinicien - Hospitalo-universitaire

Admission 1987

Membre SFE



jacques.young@bct.ap-hop-paris.fr

Adresse :

Service d'Endocrinologie et Maladies de la Reproduction

CHU de Bicêtre

78 Rue du Général Leclerc

FR-94275 LE KREMLIN-BICÊTRE CEDEX France

Tél: 33 (0)1 45 21 37 09

Fax: 33 (0)1 45 21 22 12