

**III. Orientation diagnostique  
devant**

19

Item 296 – Aménorrhée

I. INTRODUCTION II. CONDUITE DIAGNOSTIQUE	III. CAUSES DES AMENORRHEES IV. CONCLUSION
--	--

Objectifs pédagogiques

- ▶ Objectif pédagogique
- ▶ Devant une aménorrhée, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

I. INTRODUCTION

Les aménorrhées constituent un des principaux motifs de consultation en médecine de la reproduction. Elles sont définies 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. Elle souligne simplement que les premières relèvent surtout de causes chromosomiques et génétiques.

L'absence de règles est physiologique pendant la grossesse, la lactation et la ménopause. En dehors de ces périodes, l'existence de cycles menstruels réguliers témoigne du bon fonctionnement de la mécanique ovulatoire et de l'intégrité de l'organe cible utérin. Un cycle ovulatoire nécessite la parfaite intégrité anatomique, fonctionnelle et moléculaire de l'axe gonadotrope. Donc, toute interruption du cycle menstruel au-delà d'un mois, même après arrêt d'une contraception orale, est anormale et justifie une enquête étiologique.

En pathologie, l'existence d'une aménorrhée témoigne d'une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien (figure 19.1) ou d'une anomalie anatomique du tractus reproducteur. Un traitement estroprogestatif sans exploration préalable est donc toujours illégitime. C'est après la recherche d'une cause que sera proposé un traitement étiologique ou, à défaut, une substitution de l'insuffisance hormonale. L'aménorrhée peut être précédée d'irrégularités menstruelles (oligo-spanioménorrhée) dont la valeur sémiologique est similaire.

L'exploration d'une aménorrhée conduit nécessairement à la découverte de pathologies qui sont détaillées dans d'autres chapitres de cet ouvrage. Pour cette raison, seuls les principaux aspects diagnostiques seront ici évoqués.

**Fig. 19.1.** Représentation schématique de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Les principales causes des aménorrhées affectant cet axe sont indiquées. À droite : causes génétiques. À gauche : lésions acquises. ▶

## II. CONDUITE DIAGNOSTIQUE

### A. Aménorrhée primaire

## *1. Interrogatoire*

Devant une aménorrhée primaire, la probabilité d'une cause génétique est importante (figure 19.1). Il convient donc de rechercher l'existence, dans la famille, d'autres individus atteints d'hypogonadisme, de retard pubertaire ou d'aménorrhée. L'interrogatoire permet aussi de rechercher une carence nutritionnelle liée ou non à une maladie chronique (+++).

## *2. Examen clinique*

Il précisera le développement pubertaire, qui permettra de préjuger de la sécrétion d'estradiol. En cas d'absence de développement pubertaire, qui s'accompagne toujours d'un taux d'estradiol très bas voire indétectable, le dosage plasmatique des gonadotrophines permettra de distinguer un déficit gonadotrope d'une insuffisance ovarienne (figure 19.2). Dans le premier cas, on recherchera une anosmie et d'autres signes évoquant le syndrome de Kallmann. Dans le deuxième cas, la petite taille et le syndrome malformatif (inconstant) feront évoquer un syndrome de Turner.

**Fig. 19.2.** Évaluation hormonale d'une aménorrhée secondaire.

L'examen gynécologique a pour but de visualiser la pilosité pubienne, d'évaluer la perméabilité et la trophicité du vagin et du col. Il sera complété par une échographie pelvienne de bonne qualité ou une IRM pelvienne qui précisera la présence, la taille et la position des gonades et l'existence (avec la taille pré ou postpubère) ou non d'un utérus. L'absence d'utérus, souvent associée à un vagin borgne, doit faire rechercher une anomalie anatomique telle le syndrome de Rokitanski mais aussi du tissu testiculaire dans les canaux inguinaux, dont la présence évoque des troubles de l'hormonosynthèse ou de la réceptivité aux androgènes. L'existence d'une gonade masculine non dysgénétique peut être confirmée par le dosage de l'hormone antimullérienne (AMH) et de testostérone.

L'existence d'une ambiguïté des organes génitaux externes fera rechercher une dysgénésie gonadique, une hyperplasie congénitale des surrénales (associée dans ce cas à d'autres signes d'hyperandrogénie) ou une anomalie de la biosynthèse ou de la sensibilité aux androgènes.

Dans tous les cas, l'examen moléculaire des chromosomes sexuels (avec des sondes X et Y spécifiques) permet de déterminer rapidement le sexe moléculaire de l'individu et le nombre de chromosomes X. Il sera complété par un caryotype classique en première intention éventuellement complété par des techniques permettant une haute résolution ou des hybridations *in situ*, utiles pour la recherche de grosses délétions des chromosomes sexuels.

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

## B. Aménorrhée secondaire

Les aménorrhées secondaires sont le plus souvent le résultat d'une pathologie acquise (figure 19.1). Cependant, une anomalie génétique est toujours possible, surtout si l'aménorrhée a été précédée d'une anovulation chronique depuis la puberté, parfois malencontreusement masquée par un traitement estroprogestatif administré « pour régulariser les règles ».

### 1. Interrogatoire

L'interrogatoire recherchera des causes évidentes comme un rapport sexuel potentiellement fécondant (adolescents +++), certaines prises médicamenteuses (médicaments antidopaminergiques élevant la prolactine, macroprogestatifs entraînant une atrophie de l'endomètre, corticothérapie) ou des traitements agressifs pour la commande hypothalamo-hypophysaire ou pour les ovaires (radiothérapie, chimiothérapie), une maladie endocrinienne ou chronique (exemple : maladie cœliaque) pouvant retentir sur l'axe gonadotrope, le fonctionnement ovarien ou l'état nutritionnel. L'histoire gynécologique et obstétricale sera utile pour dater l'ancienneté des troubles. L'existence de bouffées de chaleur, inconstante, 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

Devant toute aménorrhée, la mesure du poids et de la taille avec l'établissement de l'indice de masse corporelle (poids/taille<sup>2</sup>) (IMC ou BMI) est nécessaire pour dépister une carence nutritionnelle relative (+++).

Les signes d'hyperandrogénie (séborrhée, acné, hirsutisme) peuvent accompagner une aménorrhée. Ils orientent vers certaines causes, en particulier le syndrome des ovaires polykystiques ou une hyperplasie congénitale des surrénales, le plus souvent par déficit en 21-hydroxylase (*cf. infra*).

Une galactorrhée doit être recherchée mais, en pratique, ce signe clinique est d'une sensibilité et d'une spécificité aussi médiocres que la diminution de la libido pour reconnaître une pathologie de la prolactine.

Le test aux progestatifs a comme but d'apprécier la sécrétion ovarienne d'estradiol d'une femme en aménorrhée. Il consiste en l'administration d'un progestatif pendant 10 jours. Ce test, qui rend compte de l'imprégnation par les estrogènes de l'endomètre, est dit positif si surviennent des règles dans les 5 jours suivant l'arrêt du progestatif. Il est au contraire négatif lorsque la carence estrogénique est sévère, et cela indépendamment de sa cause. Il n'a donc pas de valeur d'orientation du diagnostic étiologique.

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.

L'examen gynécologique est important pour apprécier l'état des muqueuses et visualiser le col et la glaire. L'absence de cette dernière en cas d'aménorrhée signe la carence estrogénique. Sa présence deux semaines après un saignement menstruel signe l'absence de progestérone et donc une anovulation.

En l'absence de signe d'appel orientant vers une cause particulière, une enquête nutritionnelle est obligatoire surtout si l'IMC est inférieur à 22.

### *3. Dosages hormonaux de première intention*

Les premiers examens complémentaires auront comme but d'écarter une grossesse méconnue (hCG) puis de rechercher 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 surtout de FSH) et une dystrophie ovarienne polykystique (E2 comme dans un début de phase folliculaire, LH normale ou augmentée, FSH un peu basse ou normale, testostérone totale normale ou un peu augmentée). Ces pathologies représentent en effet la grande majorité des causes d'aménorrhée secondaire (figure 19.2).

## III. CAUSES DES AMENORRHEES

A. Aménorrhées avec carence estrogénique secondaire à un déficit gonadotrope d'origine organique ou fonctionnelle (estradiol bas, gonadotrophines « normales » ou basses)

### *1. Aménorrhées d'origine hypothalamique avec prolactine normale (AH)*

Elles peuvent être définies comme l'incapacité de l'hypothalamus à libérer la GnRH avec une pulsativité 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. Le diagnostic d'AH est souvent évoqué après avoir écarté une dystrophie ovarienne polykystique, ce qui est aisé dans les formes typiques mais plus difficile chez les patientes minces ou maigres.

L'exploration hormonale de ces patientes, très fréquemment en aménorrhée, s'effectue classiquement après test aux progestatifs mais cela n'est pas obligatoire. Ce test est souvent négatif dans les AH, ce qui témoigne tout simplement de la profondeur de la carence estrogénique.

Les concentrations plasmatiques d'estradiol sont basses. Celles de LH et FSH immunoréactives sont parfois « normales », comparables à celles d'une phase folliculaire précoce, mais une baisse préférentielle de la LH, très évocatrice, ou une baisse franche des deux gonadotrophines peut aussi s'observer (figure 19.3).

**Fig. 19.3.** Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF).

a – Aspect d'une patiente avec un IMC de 20.

b – Taux sériques des gonadotrophines FSH et LH chez des femmes avec AHF comparativement à des femmes normales cyclées évaluées entre le 3<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> jour du cycle.

Le test à la GnRH est de valeur diagnostique médiocre : il peut être négatif (absence d'élévation de LH et de FSH après administration intraveineuse de 100 µg de GnRH) ou positif. Il montre parfois une réponse préférentielle de FSH : cela évoque alors une atteinte hypothalamique avec ralentissement de la fréquence de GnRH. Les concentrations des androgènes sont normales ou basses par absence de production ovarienne d'androstènedione non stimulée par la LH.

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) ou, à défaut, un scanner de la région hypothalamo-hypophysaire est indispensable, à la recherche d'une éventuelle tumeur ou infiltration.

Pour définir une atteinte hypothalamique, il faudrait théoriquement mettre en évidence une sécrétion altérée de GnRH. Cependant, les concentrations plasmatiques extrêmement faibles et la demi-vie très courte de la GnRH rendent impossible sa mesure dans le sang périphérique. Un témoin indirect de cette sécrétion est obtenu par l'étude de la pulsativité de LH. Celle-ci nécessite des prélèvements toutes les 10 minutes pendant au moins 8 heures et, au mieux, pendant 24 heures. La fréquence des « pulses » reflète directement l'activité hypothalamique alors que l'amplitude est fonction aussi bien de la quantité de GnRH libérée que du rétrocontrôle au niveau pituitaire de l'estradiol. En fait, l'apport

diagnostique de l'étude de la pulsatilité de LH chez ces patientes est limité par la variabilité des profils observés, fonction du type des immunodosages (RIA ou plus récemment IRMA, IFMA ou EIA) alors que ceux-ci seraient souvent perturbés lorsqu'on utilise des dosages biologiques non réalisés en pratique clinique. Une absence totale de pulsatilité, qui témoigne d'une atteinte sévère, s'observe surtout dans les déficits gonadotropes congénitaux. Parfois, il s'agit d'une diminution de la fréquence des « pulses » (c'est le cas des aménorrhées hypothalamiques d'origine nutritionnelles) et/ou de l'amplitude. Compte tenu de cette variabilité et des moyens diagnostiques alternatifs, l'intérêt diagnostique des études de pulsatilité est moins important qu'il y a quelques années et la preuve de l'origine hypothalamique de l'anovulation sera souvent apportée par l'absence de pathologie hypothalamo-hypophysaire directement décelable à l'imagerie et surtout par le rétablissement d'une mécanique ovulatoire correcte après administration pulsatile de GnRH exogène.

#### a. Atteintes organiques ou génétiques de l'hypothalamus

Même si elles sont relativement rares, elles dominent les préoccupations. Chez une patiente présentant une AH, même en l'absence de stigmates cliniques ou biologiques d'atteinte des autres fonctions anté ou post-hypophysaires, un processus tumoral ou infiltratif de la région hypothalamo-hypophysaire doit être recherché par IRM. La radiothérapie encéphalique ou de la base du crâne entraîne également une atteinte hypothalamique.

Dans toutes ces étiologies, l'insuffisance gonadotrope peut être associée à une hyperprolactinémie dite de déconnexion et/ou une insuffisance antéhypophysaire, qui sera recherchée systématiquement. Les tumeurs en cause sont essentiellement 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 des discussions thérapeutiques. L'IRM avec injection de gadolinium permet aussi de faire le diagnostic des processus infiltratifs hypothalamo-hypophysaires, souvent invisibles au scanner, tels que la sarcoïdose, les infundibulo-hypophysites et l'histiocytose.



Les hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux de la femme se révèlent dans moins de 30 % des cas par une absence complète de développement pubertaire. Un certain développement pubertaire est souvent observé mais l'aménorrhée primaire est quasi constante. S'il s'agit d'un syndrome de Kallmann, lié chez la femme à des mutations des gènes *KAL2/FGFR1*, *PROK2* ou *PROKR2* (récepteurs de type 2 de la prokinéticine et de la prokinéticine 2) mais jamais de *KAL1*, qui touche exclusivement les hommes, et associée à l'hypogonadisme une anosmie, l'aménorrhée résulte d'une anomalie de la migration des neurones à GnRH de la placode olfactive vers le noyau arqué pendant la vie embryonnaire, qui ne sont pas en position anatomique permettant une stimulation des gonadotrophines. À l'IRM les bulbes olfactifs sont absents ou hypoplasiques. Seul un cas de mutation du gène (*GnRH1*) codant pour la GnRH a été très récemment rapporté chez une femme avec déficit gonadotrope congénital, sans anosmie, dit « idiopathique ». Un certain nombre de ceux-ci résultent aussi d'anomalies génétiques du récepteur GPR54, plus récemment impliquées dans des hypogonadismes hypogonadotrophiques d'origine hypothalamique.

#### b. Atteintes fonctionnelles hypothalamiques (++++)

Elles sont de loin la cause la plus fréquente d'AH. Elles s'expliquent par les connexions étroites entre le système nerveux central et l'hypothalamus et se traduisent par une perturbation de l'activité pulsatile des neurones à GnRH. De nombreux travaux suggèrent que cette atteinte gonadotrope est liée à la sécrétion anormale de certains neuromédiateurs ayant sur la sécrétion de GnRH un rôle modulateur négatif. Ainsi, les opiacés endogènes ont été mis en cause dans certaines AH régressant après administration d'antagonistes opiacés. Cependant, d'autres données ont remis en question l'implication de ce neuromédiateur. La CRH a aussi été impliquée dans l'atteinte gonadotrope des anorexies mentales et des danseuses et sportives de haut niveau. Ce peptide possède un effet inhibiteur sur la sécrétion de GnRH (peut-être médié par la  $\beta$ -endorphine) mais son rôle dans la physiopathologie de ces AH n'est toujours pas formellement prouvé.

Finalement, la physiopathologie de la grande majorité des AH reste débattue. Bien que souvent classées comme psychogènes, elles semblent presque toujours 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  $\text{BMI} < 16$ ) sont associées à un déficit gonadotrope profond. C'est le cas de l'anorexie mentale. Ces patientes ont, à l'échographie, des ovaires de taille normale ou réduite avec quelques follicules antraux.

Un tableau similaire mais beaucoup plus fréquent est observé chez des femmes jeunes apparemment normales (avec un BMI proche de 20, cf. figure 19.3) mais dont les apports nutritionnels, en particulier en lipides, sont insuffisants par rapport à leur dépense énergétique. Ces patientes ont une diminution significative de leur masse grasse qui s'accompagne logiquement d'une baisse de la leptine circulante. Cette baisse pourrait participer à la genèse du déficit gonadotrope fonctionnel. En effet, dans l'espèce humaine les anomalies du gène de la leptine ou de son récepteur sont responsables, outre d'une obésité morbide, d'un déficit gonadotrope congénital. De plus, l'administration de leptine recombinante à un patient ayant une mutation de cette hormone semble rétablir une sécrétion normale des gonadotrophines. Récemment, une preuve très forte de l'implication de la leptine dans la physiopathologie des aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles a été apportée par le rétablissement d'une mécanique ovulatoire chez des patientes traitées par la leptine recombinante.

Enfin, des travaux récents suggèrent l'implication d'une baisse du peptide hypothalamique *Kiss*, induite par la carence nutritionnelle, dans la genèse de la mise au repos de la sécrétion de GnRH chez ces patientes, consécutive à une diminution de la stimulation de ces neurones via le récepteur KISS1R/GPR54.

### c. Traitement des AH

En l'absence de désir de grossesse, si l'atteinte gonadotrope est partielle avec sécrétion persistante d'estradiol mais anovulation, le traitement du déficit en progestérone par progestatifs seuls peut être prescrit. Plus souvent, l'atteinte hypothalamique est profonde et donc un traitement

combiné estroprogestatif suffisamment dosé en estrogènes sera indiqué. En effet, on connaît bien maintenant, chez ces femmes jeunes, les conséquences à long terme, 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 l'administration d'estrogènes. En l'absence de pathologie tumorale, si une grossesse est souhaitée, celle-ci est facilement obtenue par l'administration pulsatile sous-cutanée, toutes les 90 minutes, de GnRH, au moyen d'une pompe portable permettant d'obtenir des mono-ovulations suivies de grossesse. La surveillance de ces inductions de l'ovulation par l'administration pulsatile de GnRH est d'une grande simplicité, avec un risque réduit de grossesse multiple si on a pris le soin d'écartier un syndrome des ovaires polykystiques sous-jacent, « masqué » par le déficit fonctionnel en GnRH.

## 2. *Hyperprolactinémies*

Cette cause est également traitée dans le chapitre consacré aux adénomes hypophysaires (*cf.* chapitre 12). Au plan diagnostique, il faut simplement insister sur le fait qu'elles sont responsables de 20 % des anovulations, donc une cause majeure d'aménorrhée avec galactorrhée ou non. Elles résultent le plus souvent, en l'absence de prise de médicaments hyperprolactinémisants, de l'existence de tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire, adénomes à prolactine (figure 19.4) ou non. Au plan symptomatique, l'hyperprolactinémie peut débiter par des irrégularités menstruelles puis se compléter par 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. Il a été clairement démontré que l'hyperprolactinémie diminue la fréquence des pulses de LH par atteinte hypothalamique. La preuve en est apportée par l'administration pulsatile de GnRH exogène capable de rétablir une pulsativité de LH et une fonction ovarienne normales alors même que l'hyperprolactinémie persiste.

**Fig. 19.4.** Micro et macroadénome à prolactine révélés par une aménorrhée secondaire.

Pour conclure sur cette cause majeure d'aménorrhée, il faut rappeler que l'établissement du diagnostic positif d'hyperprolactinémie suppose de mesurer la prolactine avec un dosage de bonne qualité reconnaissant le moins possible les macroaggrégats de cette hormone qui sont une source très fréquente de fausses hyperprolactinémies et donc d'erreurs diagnostiques. Enfin, il faut se souvenir qu'hyperprolactinémie n'est pas synonyme d'adénome à prolactine. Tout traitement sans imagerie hypophysaire préalable doit être considéré comme une faute médicale.

### *3. Aménorrhées liées à d'autres endocrinopathies*

L'hypercortisolisme, indépendamment de son étiologie, est une cause importante d'aménorrhée. Celle-ci résulte essentiellement du déficit gonadotrope induit par les glucocorticoïdes. 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.

Les troubles des règles sont plus rares au cours des dysthyroïdies. En l'absence d'une atteinte gonadotrope ou ovarienne associée (par exemple, d'origine auto-immune), ils régressent avec le traitement de la dysthyroïdie.

Les déficits en 21-hydroxylase sont une cause classique d'aménorrhée. Dans les formes classiques, le diagnostic étiologique, déjà porté à la naissance ou pendant l'enfance, ne pose pas de problème. L'aménorrhée est ici liée au déficit gonadotrope et à l'atrophie endométriale induits par les progestatifs sécrétés en excès par la surrénale pathologique.

### *4. Déficits gonadotropes d'origine hypophysaire*

Ils sont beaucoup plus rares que les atteintes hypothalamiques. Au plan étiologique, l'exceptionnel 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, bien connu,

associe une aménorrhée du *post-partum* et une absence de montée laiteuse. Les déficits gonadotrope et lactotrope en sont la cause chez ces malades qui présentent, en réalité, une insuffisance antéhypophysaire globale. En fait, une grande majorité des aménorrhées par déficit gonadotrope du *post-partum* est due à une atteinte auto-immune de l'hypophyse. Ces hypophysites lymphocytaires (++) 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 hypersignal spontané, parfois d'allure pseudotumorale (figure 19.5), ou inversement une selle turcique vide. De même, l'existence d'une insuffisance antéhypophysaire dissociée est en faveur de ce diagnostic. La recherche d'anticorps antihypophyse est de technique peu fiable et peu sensible. Le seul examen permettant d'affirmer le diagnostic d'hypophysite serait l'étude anatomopathologique par biopsie, trop agressif pour être réalisé en pratique.

**Fig. 19.5.** Aspect en IRM d'une hypophysite lymphocytaire révélée par une aménorrhée du *post-partum*.

Une cause maintenant classique bien que rare d'aménorrhée par déficit gonadotrope d'origine hypophysaire est constituée par les mutations du récepteurs de la GnRH. Chez ces femmes, l'aménorrhée primaire ou primo-secondaire s'accompagne souvent d'un certain développement pubertaire qui, parfois, peut être quasi complet et s'accompagner même d'une oligo-spanioménorrhée. Au plan hormonal, en fonction de l'atteinte gonadotrope, l'estradiol et les gonadotrophines peuvent être effondrés ou atteindre des valeurs proches de celles d'une phase folliculaire.

Plus exceptionnels sont les déficits gonadotropes par atteinte génétique des gonadotrophines. En 1993, un cas d'aménorrhée primaire lié à un déficit en FSH mais avec sécrétion exagérée de LH a été rapporté. Des ovulations chez cette patiente ont été induites par l'utilisation de FSH exogène, ce qui a permis d'obtenir une grossesse. Le séquençage du gène de la sous-unité  $\beta$  de FSH a mis en évidence une délétion de deux nucléotides induisant un déplacement du cadre de lecture, l'apparition d'un codon stop et d'une protéine tronquée incapable de se lier à la

sous-unité  $\alpha$ . D'autres cas d'aménorrhée primaire par mutation du gène de la sous-unité  $\beta$  de FSH ont depuis été décrits chez des patientes avec aménorrhée primaire associées à une FSH indétectable et une LH élevée. Des mutations de LH ont aussi été observées. Elles réalisent parfois un tableau de LH « invisible » en IRMA mais détectable en RIA. Dans ce cas, les LH mutées sont biologiquement actives et dépourvues de conséquence pathologique. Il s'agit donc d'un simple polymorphisme. Plus récemment a été observée une forme familiale de déficit isolé en LH chez une femme présentant une aménorrhée primaire.

Dans les déficits gonadotropes d'origine hypophysaire, l'administration pulsatile de GnRH exogène sera peu ou pas efficace. S'il y a désir de grossesse, une ovulation sera plus facilement obtenue après administration de gonadotrophines.

## B. Aménorrhées par anovulation chronique

Les anovulations se caractérisent par l'absence de pic cyclique de LH et de sécrétion de progestérone. La sécrétion d'estradiol peut être absente ou persister : elle est alors acyclique.

La clinique est par conséquent dominée par les anomalies du cycle menstruel. Celles-ci découlent directement de l'absence de transformation cyclique de l'endomètre hyperplasique en endomètre sécrétoire, apte à la nidation. Les troubles des règles sont représentés par une aménorrhée, parfois une oligo-spanioménorrhée ou des ménométrorragies. Ces troubles peuvent alterner chez une même patiente.

### *1. Anovulations chroniques sans carence estrogénique avec signes d'hyperandrogénie : syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (+++)*

Par sa fréquence, ( $\pm 5\%$  des femmes en âge de procréer) cette maladie constitue une cause majeure d'anovulation (voir aussi chapitre 4). Au plan clinique, l'histoire est caractéristique si elle associe, depuis la puberté, des irrégularités menstruelles suivies d'aménorrhée avec acné et hirsutisme

(figure 19.6), surpoids dans moins de 50 % des cas et encore plus rarement *acanthosis nigricans*.

**Fig. 19.6.** Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

D'après les critères de Rotterdam, sont en faveur d'un SOPK :

- hyperandrogénie clinique ou biologique ;
- oligo-anovulation ;
- hypertrophie ovarienne ;
- occlusion d'autres causes (cf. texte)

Insistons sur les formes dissociées de SOPK qui sont très fréquentes et peuvent se limiter à une anovulation chronique sans hyperandrogénie clinique ni biologique, avec ou sans élévation excessive de LH. Dans ces cas, le diagnostic, plus difficile, repose surtout sur l'aspect hypertrophié et multikystique des ovaires en échographie\*. En effet, en dehors des SOPK, toute atteinte partielle de l'axe gonadotrope qui laisse persister une sécrétion acyclique d'E2 peut être responsable d'un tableau très voisin : anovulation chronique, sans hyperandrogénie, sans élévation des gonadotrophines après administration de GnRH. Dans ces cas, l'absence d'augmentation de la taille des ovaires à l'échographie oriente le diagnostic vers l'origine gonadotrope de l'anovulation. Le diagnostic peut aussi être aidé, dans ces cas difficiles, par l'administration pulsatile de GnRH : dans le cas des formes dissociées de SOPK, on observe sous pompe à GnRH une augmentation excessive de la taille des ovaires avec un développement multifolliculaire mais sans ovulation ; à l'inverse, en cas d'atteinte hypothalamique, le développement sera monofolliculaire et sera suivi d'une ovulation.

Une autre difficulté diagnostique vient de la fréquence de la macroprolactinémie qui peut faire porter à tort le diagnostic d'hyperprolactinémie chez une patiente en aménorrhée en réalité atteinte d'un SOPK. Dans ces cas, les agents dopaminergiques sont bien entendu inefficaces, ce qui devrait conduire à remettre en cause le diagnostic erroné.

---

\*Ovaires > 5,5 cm<sup>2</sup> ou 10 mL chaun.

Enfin, insistons encore sur l'absolue nécessité, avant de porter un diagnostic définitif de SOPK, d'avoir éliminé une prise d'anabolisants (critères de Rotterdam, 2003) une sécrétion pathologique de prolactine, ovarienne ou surrénale d'estradiol, d'androgènes ou de cortisol et une hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase à révélation tardive (critères de Rotterdam, 2003).

#### a. Aménorrhées d'origine tumorale ovarienne ou surrénale

Toute hyperandrogénie sévère peut être responsable d'une aménorrhée. Lorsque l'origine est tumorale, il existe en plus de l'hirsutisme des signes de virilisation importants (hypertrophie clitoridienne et des masses musculaires), souvent d'apparition récente. Si la concentration plasmatique de testostérone dépasse 1,5 ng/mL, il faut rechercher une hyperthécose, une tumeur de l'ovaire ou de la surrénale. En l'absence d'imagerie montrant clairement une tumeur virilisante, le diagnostic différentiel entre tumeur ovarienne et hyperthécose nécessite la réalisation d'un cathétérisme simultané des 2 veines ovariennes et d'une veine périphérique pour évaluer le caractère unilatéral ou bilatéral de la sécrétion ovarienne d'androgènes.

Les hyperandrogénies surrénaliennes responsables d'aménorrhée, souvent associées à un hypercortisolisme, peuvent être consécutives à une sécrétion directe de testostérone par la tumeur ou au métabolisme périphérique de ses précurseurs, 4-androstènedione, DHEA ou DHEAS, sécrétés en excès. Une fois évoqué, le diagnostic sera facilement confirmé par un scanner des surrénales.

Finalement, un déficit enzymatique surrénal, surtout en 21-hydroxylase, beaucoup plus rarement en 11-hydroxylase ou en  $3\beta$  – hydroxystéroïde déshydrogénase, doit être éliminé. Dans les formes classiques de déficit en 21-hydroxylase, l'aménorrhée peut être secondaire à une atrophie endométriale voire un déficit gonadotrope induits par la sécrétion surrénale permanente de progestérone. Les formes à révélation tardive n'intéressent en pratique que les déficits en 21-hydroxylase. Ce diagnostic sera envisagé surtout si le taux basal, prélevé le matin, de



17-hydroxyprogestérone est supérieur à 2 ng/mL<sup>y</sup>. Il sera souvent nécessaire de l'étayer par une stimulation par l'ACTH (test au Synacthène<sup>®</sup> ordinaire), qui montrera une élévation supérieure à 10 ng/mL, et il sera confirmé par le séquençage du gène codant pour la 21-hydroxylase.

### C. Insuffisances ovariennes primitives

Elles regroupent différentes affections ovariennes ayant comme dénominateur commun une atteinte de la folliculogénèse. La signature biologique constante en est l'élévation de FSH (figure 19.7). Si l'épuisement du capital folliculaire se complète avant l'âge de la puberté, la présentation clinique sera celle d'une absence complète de développement mammaire avec une aménorrhée primaire. Lorsque la disparition des follicules ovariens a lieu pendant ou après la puberté, on observera un développement variable des seins avec une aménorrhée primaire ou secondaire, avec ou sans bouffées de chaleur, dyspareunie, et le test aux progestatifs sera positif ou négatif en fonction de la sécrétion résiduelle d'estradiol. Les dosages hormonaux mettent en évidence une élévation des concentrations des gonadotrophines, surtout de FSH (figure 19.7), avec des taux plasmatiques d'estradiol souvent bas mais pouvant fluctuer voire s'élever avant l'épuisement complet du capital folliculaire.

Devant toute insuffisance ovarienne primitive ne pouvant être expliquée par une atteinte chirurgicale, une chimiothérapie ou une radiothérapie, il est nécessaire de rechercher en premier lieu une anomalie du caryotype, une anomalie du gène FMR1 (*Fragile X Mental Retardation*), responsable du syndrome de l'X fragile et une atteinte auto-immune.

► **Fig. 19.7.** Concentrations sériques de FSH chez des femmes ayant consulté pour aménorrhée, comparativement à celles de femmes normales cyclées, évaluées entre le 3<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> jour du cycle (témoins). ►

---

<sup>y</sup>Mais un taux de 170 M < 3 mg ne l'exclut pas formellement.

HHC : hypogonadisme hypogonadotrophique congénital ; HyperPRL : hyperprolactinémie ; IOP : insuffisance ovarienne prématurée ; SOPK : syndrome des ovaires polykystiques.

Noter l'échelle logarithmique des ordonnées.

#### D. Aménorrhées par anomalie utérine

Les anomalies congénitales du tractus génital pouvant être responsables d'une aménorrhée primaire ne sont pas exceptionnelles. Les signes d'accompagnement seront fonction du siège et du degré de la malformation (figure 19.8). Une imperforation hyménéale ou une malformation vaginale seront suspectées chez une jeune fille ayant un développement pubertaire normal et des douleurs pelviennes cycliques. Elles seront confirmées par l'examen gynécologique complété par l'imagerie voire une endoscopie des organes génitaux. Une agénésie de l'utérus (figure 19.8) sera évoquée devant un tableau similaire sans douleurs.

**Fig. 19.8.** Aménorrhées par anomalie utérine.

a – Principales causes utérines d'aménorrhée.

b – Agénésie utérine (visualisée en IRM) révélée par une aménorrhée primaire (V : vessie pleine, U : absence d'utérus).

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. On pourra trancher grâce à la mesure de la testostérone plasmatique (concentrations masculines adultes en cas d'insensibilité aux androgènes) et de ses précurseurs (par exemple, androstènedione en cas de déficit en  $17\beta$  – hydroxystéroïde déshydrogénase) qui, anormaux, feront pratiquer un caryotype et déclencher les analyses moléculaires adaptées.

Les aménorrhées secondaires d'origine utérine sont la conséquence de synéchies utérines secondaires à des gestes traumatiques sur l'utérus (curetages répétés, IVG, chirurgie pour myomes ou césarienne). Plus rarement en France, il peut s'agir d'une tuberculose utérine.

## IV. CONCLUSION

Ainsi les aménorrhées, très fréquentes, obligent à passer en revue les grands chapitres de l'endocrinologie de la reproduction et de la gynécologie. Leur diagnostic étiologique peut paraître complexe car la liste de leurs causes est longue. Au plan pratique, seul un nombre restreint d'entre elles sont très fréquentes, donc à ne pas méconnaître avant de débiter tout traitement estroprogestatif.

### **Aménorrhée : un symptôme que tout médecin doit connaître**

Chez toute femme normale, après la puberté, avant la ménopause et en dehors de la grossesse, les règles doivent être régulières. C'est-à-dire qu'elles doivent survenir tous les 28 jours en moyenne (un écart de 1 à 2 jours par rapport à cette moyenne n'est pas forcément anormal). Cette régularité indique que l'utérus, les ovaires, l'hypophyse et l'hypothalamus de la femme fonctionnent normalement et sont donc indemnes d'une maladie.

On appelle aménorrhée une interruption des règles (aménorrhée secondaire) chez une femme préalablement réglée, ou la non-survenue de règles chez une adolescente (aménorrhée primaire). En dehors de la grossesse et de la ménopause, l'aménorrhée est toujours pathologique. Elle doit faire consulter un spécialiste du domaine après en avoir discuté avec le médecin traitant. Aucune pilule « pour régulariser les règles » ne doit être prescrite avant d'avoir trouvé la cause de l'aménorrhée. Il s'agit là d'une erreur, malheureusement fréquente, qui peut avoir des conséquences sérieuses pour la santé. En effet, la pilule estroprogestative ne fait que provoquer des règles artificielles qui vont rassurer à tort les adolescentes et les femmes. De ce fait, la maladie sous-jacente qui a provoqué l'interruption des règles va continuer à évoluer sans traitement, ce qui peut, répétons-le, avoir des conséquences sérieuses pour la santé.

L'interruption des règles sous pilule estroprogestative (contraceptif oral) ou progestative n'est pas un signe de maladie mais est simplement liée à ce type de médicament. Il suffit de discuter avec le médecin qui l'a prescrit pour voir si l'on peut changer (ou non) de « pilule ».

Les aménorrhées ou oligo-spanioménorrhées (des règles qui « sautent », par exemple une femme qui a des règles tous les trois mois) sont donc le témoin de l'existence d'une maladie de l'utérus, des ovaires ou de glandes qui sont situées à la base du cerveau (hypothalamus et hypophyse) (cf. figure 19.1). Dans la recherche d'une cause d'aménorrhée, certains dosages hormonaux sont essentiels comme les mesures de l'estradiol et des hormones hypophysaires LH, FSH et prolactine. On écarte aussi systématiquement une grossesse dont la femme et surtout l'adolescente ne serait pas consciente.

Les anomalies les plus fréquentes à l'origine d'une aménorrhée ou une oligoménorrhée d'origine hypothalamo-hypophysaire sont des tumeurs bénignes ou d'autres lésions de l'hypophyse. C'est la raison pour laquelle on est amené, lorsque la LH et FSH sont abaissées, à faire une image de l'hypophyse par IRM. Les adénomes hypophysaires sécrètent souvent une hormone qui s'appelle la prolactine qui, lorsqu'elle est à des taux excessifs dans le sang, peut entraîner un écoulement mammaire (galactorrhée), non expliqué par l'allaitement qui s'associe à l'interruption des règles.

Une autre cause fréquente d'aménorrhée hypothalamique, surtout chez l'adolescente, est la maigreur excessive, qui se mesure par l'indice de masse corporelle (IMC) : poids (en kg)/taille<sup>2</sup>. Chez ces femmes, l'IMC est inférieur à 21. Cette situation est le plus souvent liée à une restriction alimentaire inappropriée (surtout en matières grasses), fréquemment associée à une activité physique excessive.

Au niveau ovarien, la plus fréquente des maladies responsables d'oligo ou aménorrhée est le syndrome des ovaires polykystiques. C'est une maladie très fréquente qui touche 5 à 10 % des femmes. Cette affection chronique commence souvent à la puberté par l'association très typique que sont l'espacement ou l'interruption des règles avec assez souvent des signes évoquant une sécrétion ovarienne excessive d'hormones masculines par l'ovaire (testostérone) : acné, séborrhée (peau et cheveux gras) voire hirsutisme (pilosité excessive du visage, « moustache », favoris, seins, du pubis vers l'ombilic etc.). Ces femmes ont des difficultés à avoir des enfants sans traitements médicaux. Le diagnostic de cette maladie ovarienne fréquente se fait

par l'« histoire des règles », jamais régulières (en dehors des phases de la vie sous pilule, avec « règles régulières » artificielles), l'examen, les dosages hormonaux et l'échographie ovarienne.

Un autre diagnostic de maladie de l'ovaire à poser devant une interruption des règles est l'insuffisance ovarienne prématurée, dont le diagnostic hormonal est général très facile (élévation de l'hormone FSH dans le sang) mais qui expose à une infertilité sévère très difficile à traiter.

Enfin, citons les causes utérines plus rares qui peuvent être la conséquence de lésions de l'utérus infectieuses et surtout traumatiques (IVG, ou manœuvres chirurgicales après un accouchement difficile).

Quand une adolescente n'a pas de développement pubertaire (apparition des seins), elle ne peut pas avoir de règles. Parfois un développement partiel ou complet de la puberté (seins et pilosité) est possible mais sans apparition des règles après 14 ans. On parle là d'aménorrhée primaire, qu'il faut toujours explorer médicalement. En effet, dans ces situations les causes génétiques ou chromosomiques sont fréquentes, avec parfois des histoires similaires dans la famille.