

Aménorrhée : orientation diagnostique

N Chabbert-Bufferet
Hopital Tenon

Définition

- Primaire : absence de cycles après 16 ans, avec ou sans développement pubertaire.
- Secondaire : interruption des cycles chez une femme préalablement réglée.
- Souvent, causes communes
- Toute interruption des cycles > 1 mois =
BILAN
- **PAS de traitement oestroprogestatif sans bilan préalable +++**

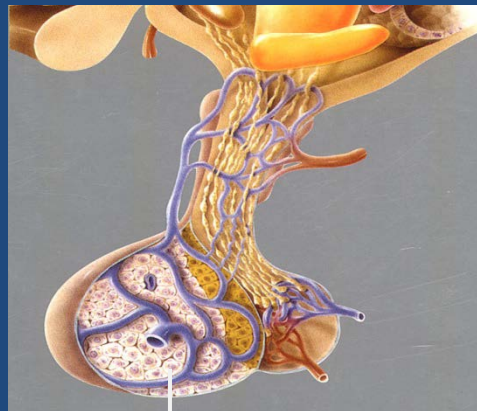
- Tumeurs
- Infiltration
- Radiothérapie

- Adénome
- Hypophysite
- Sheehan

- Ovarite AI
- Chimio, radiot
- SOPK

GnRH

FSH,
LH



Oestradiol

UTERUS

CONGENITAL

- Rokitansky
- Résistance aux androgène

ACQUIS

- Synéchies post curetage...

- Kallman
- Kiss/GPR54, TAC
- DAX 1

- GnRH, réc GnRH
- Mutation FSH β , TAC, TAC3R

- Turner, délétions de l'X
- Récepteur FSH, LH
- SF1
- Star, Galt, Cyp17...
- Mc Cune Albright (G α)

Surrénales :

blocs 21 OHase, 11OHase

Prévalence des principales causes

AMENORRHEE PRIMAIRE

Défaillance ovarienne	43%
Absence congénitale d'utérus et de vagin	15%
Retard pubertaire	12%

AMENORRHEE SECONDAIRE

Suprahypothalamique	33%
Anovulation avec imprégnation estrogénique	28%
Hyperprolactinémie	14%
Défaillance ovarienne	12%

Aménorrhée primaire

<u>HYPOGONADISME HYPERGONADOTROPE</u>	43%
Dysgénésies gonadiques avec caryotype anormal	27%
Insuffisance ovarienne primaire 46,XX	14%
<u>Dysgénésie gonadique XY</u>	2%
HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE	31%
Retard pubertaire simple	14%
Hypogonadisme hypothalamique	5%
<u>Anorexie</u> / perte de poids	2%
<u>Adénome à prolactine</u>	1%
<u>Autres adénomes hypophysaires</u>	1%
Hypothyroïdie	1%
Syndrome de Cushing	0,5%
Craniopharyngiome	0.5%
EUGONADISME	26%
<u>Agénésie des canaux de Müller</u>	15%
<u>Ovaires polykystiques</u> / Bloc surrénalien	6% /1%
<u>Cloison vaginale transversale</u>	3%
<u>Imperforation de l'hymen</u>	1%
<u>Insensibilité périphérique aux androgènes</u>	1%

IOP

	Étiologie	Fréquence
Auto-immune	Syndrome APECED	< 1/25 000
	Polyendocrinopathie de type II IOP avec maladie autoimmune	?
Toxique-latrogène	Chimiothérapie Radiothérapie Ovariectomie bilatérale Tabac ?	
Virale	Oreillons ?	
Génétiques		
Chromosome X	Syndrome de Turner	1/2 500
	Triple X	1/900
	Délétions du chromosome X	
	Translocation X, autosome	
	FRAXA	1/590
	Gène <i>BMP15</i>	< 10 cas
Autosomes	Mutation du récepteur de la FSH	< 10 cas
	Mutation de FSH β	< 10 cas
	Syndrome APECED	< 1/25 000
	Blépharophimosis (BPES) Gène <i>FOXL2</i>	?
	Ataxie-télangiectasie	1/40 000
	Galactosémie	1/20 000-1/30 000
	Syndrome de Perrault	?
	Gène de l' <i>aromatase</i>	< 10 cas
	Gène <i>17 α hydroxylase, 17-20 desmolase</i>	
	Gène STAR	< 10 cas
	Gène <i>inhibine alpha</i>	< 10 cas
	Gène <i>GDF9</i>	< 10 cas

Interrogatoire

- Antécédents personnels et familiaux
- Maladie chronique pouvant entraîner des carences et un retard pubertaire
- Évaluation nutritionnelle+++ / sport
- Traitements (antidopaminergique, corticoïdes)
- Bouffées de chaleur

Examen clinique

- Taille, poids, BMI
- Développement pubertaire
- Anosmie
- Syndrome polymalformatif
- Pilosité pubienne, trophicité vaginale et col
- SC d'hyperandrogénie
- Galactorrhée

Test aux progestatifs

- Apprécie la sécrétion ovarienne d'estradiol
- Progestatifs (Duphaston[®]) 2cp/j pendant 10jours ,
Utrogestan[®] 200 mg 1/j,
Lutéran[®] 10 mg 1/j, Lutényl[®] 1/j
- Test positif = règles dans les 5 jours suivant l'arrêt
= imprégnation d'estradiol persistante
- Test négatif = carence estrognéique sévère

Bilan hormonal de première intention

- J2-J4 après règles induites ou n'importe quand si aménorrhée
- hCG !
- Estradiol, FSH
- Prolactine
- Testostérone
(17 OH progestérone)

Échographie pelvienne

- Si possible par voie endovaginale
- Présence d'un utérus
- Taille, Rapport col/corps, épaisseur et aspect de l'endomètre
- Vagin borgne
- Gonades, taille, présence de follicules et numération

Grossesse : toujours y penser...

↓ E2, FSH non augm
(ou nl)

Insuffisance
gonadotrope

IRM hypothalamo-hypophysaire

Origine Hypothalamique

- Infiltration, Tumeur
- Congénital génétique
(Kal, GPR54, GnRHR)
- Fonctionnel +++

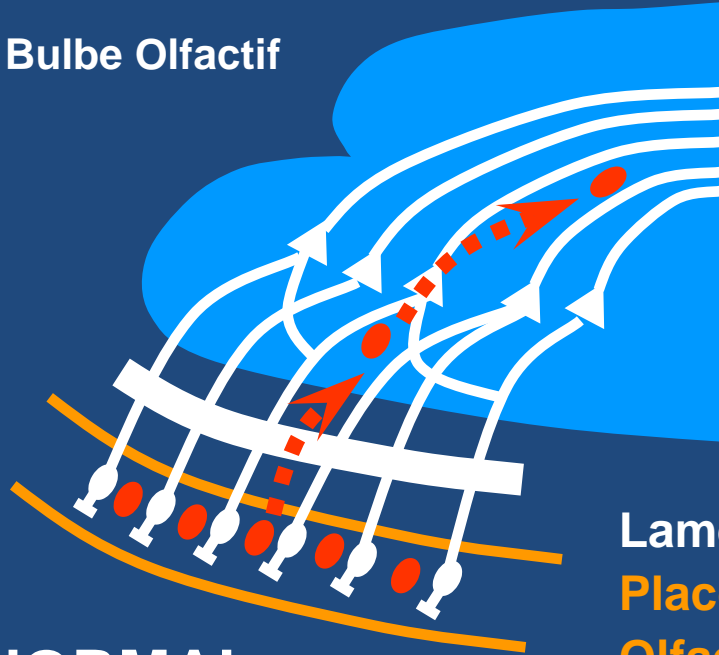
Autre endocrinopathie
Cushing

Origine Hypophysaire

- Adénome PRL,gonadotrope,
- Adénome non sécrétant
- Hypophysite lymphocytaire
- Sheehan
- Section de tige
- Autres tumeurs hypophysaires
- Maladies infiltratives

Syndrome de Kallmann de Morsier

Bulbe Olfactif

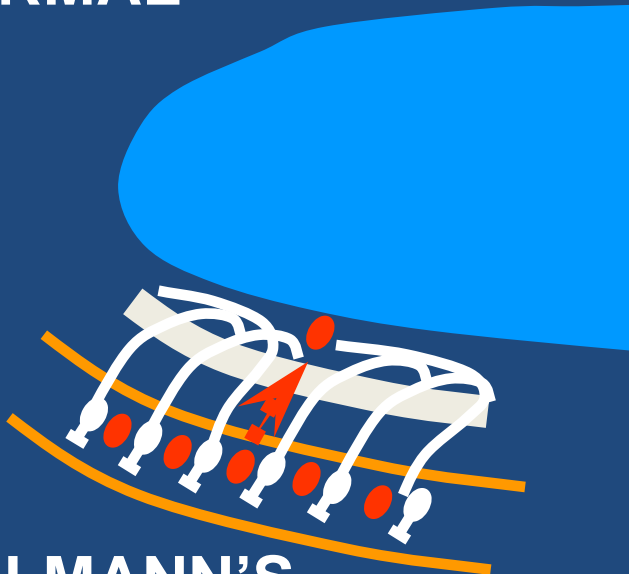


Tractus olfactif

- Neurones olfactifs envoient un message → hypothalamus
- Migration des neurones à GnRH le long du tractus olfactif

Lame criblée
Placode
Olfactive

NORMAL



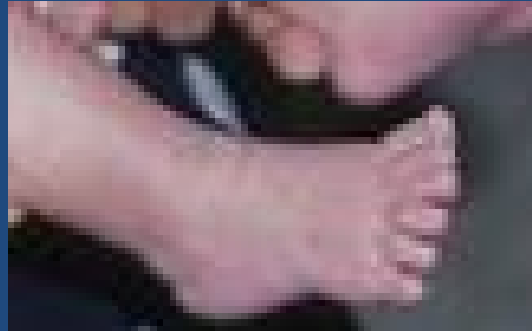
- Syndrome de Kallmann's pas de bulbe olfactif → anosmie
- Défaut de migration → déficit en GnRH

KALLMANN'S

	Kal 1	Kal 2	Kal 3	Kal 4	Kal 5
Localisation K	Xp22.3	FGFR1 8p11.2	PROK	RPROK2	CHD 7
Agénésie rénale	Oui	Non	Non	Non	Impliqué dans sd de Charge
Syncinésies d'imitation	Oui	Rare	Non	Non	
Fente palatine	Non ?	Oui	?	?	
Agénésie dentaire	?	Oui	?	?	

Autres causes génétiques d'hypogonadisme hypogonadotrope

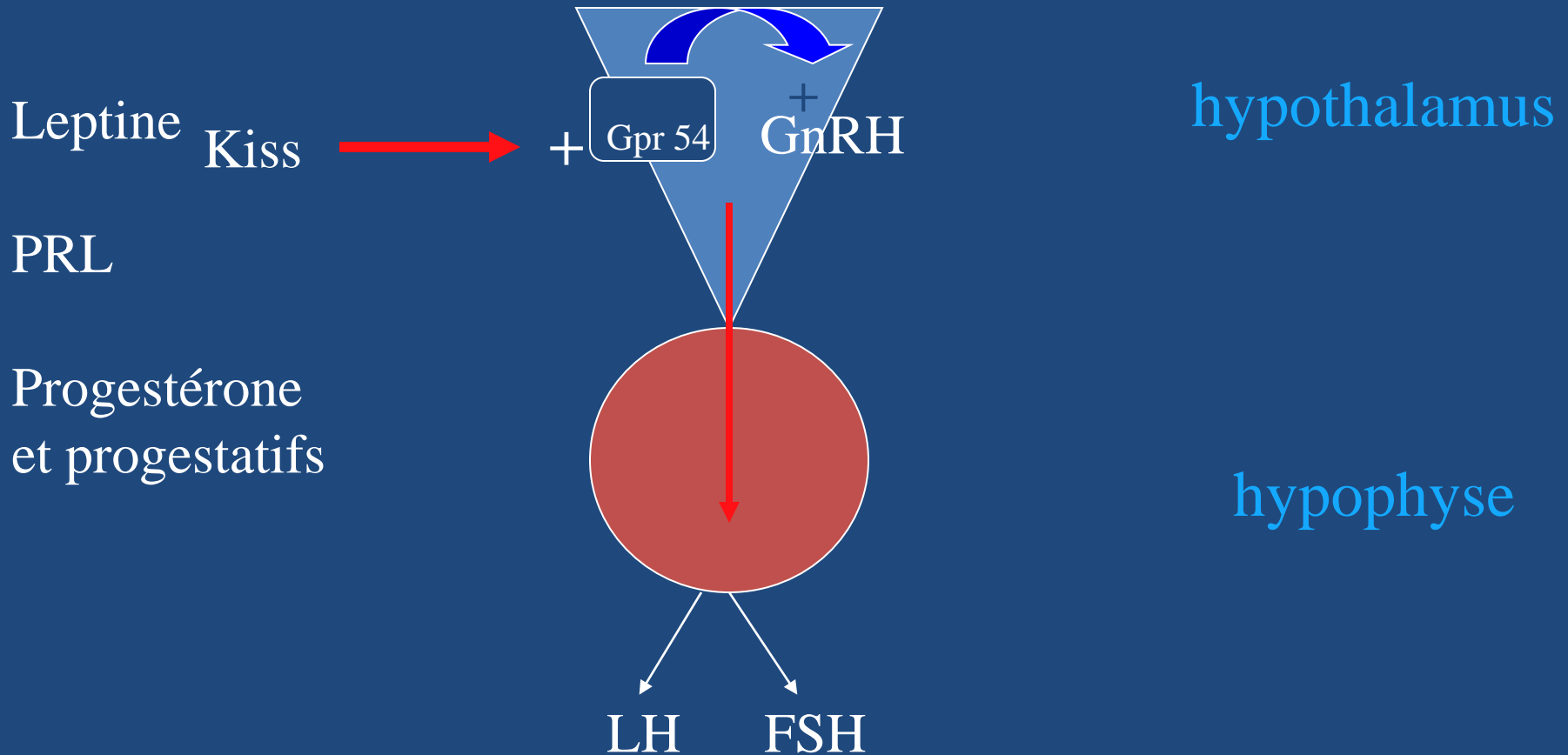
- Hypogonadisme hypogonadotrope isolé
 - Kiss 1/GPR 54
 - Récepteur de la GnRH
 - Leptine, Récepteur leptine
- Hypogonadisme hypogonadotrope + cadre syndromique
 - Prader-Willy, Bardet-Biedl



Bardet-Biedel

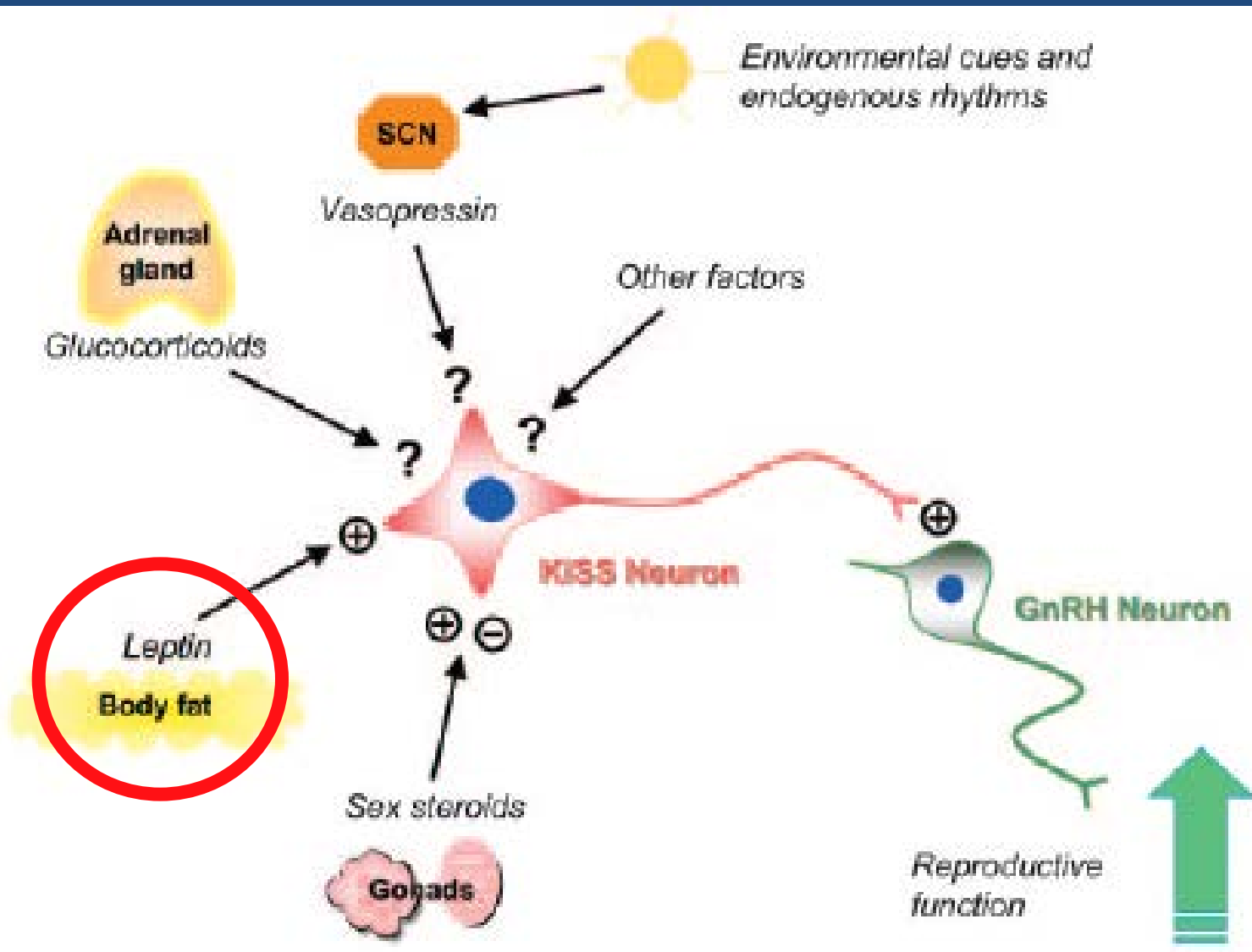


Effet du système Kiss-1/ GPR54 sur l'axe gonadotrope



Atteintes fonctionnelles hypothalamiques

- Fréquent
- Perte de poids (<66% du poids idéal, BMI<16) mais aussi qd BMI = 20 mais restriction en graisse
- Masse grasse ↓, leptine ↓, déficit gonadotrope (*mutation leptine : déf gonadotrope corrigé par administration de leptine*)
- *Autres facteurs impliqués car les anorexiques sont en aménorrhée avant de perdre du poids*



Un train peut en cacher un autre...

(sur une série de 55 femmes aménorrhée fonctionnelle)

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Clinical characteristics							
Age (yr)							
At menarche	16	13.5	15	12	14	16.5	15
At diagnosis of FHA	19	28	26	18	34	18	28
BMI at diagnosis [†]	18.5	17	19	18	22	22	19
Predisposing factors							
Weight loss	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Subclinical eating disorder	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Excessive exercise	No	Yes	No	No	No	No	Yes

Un train peut en cacher un autre

	<u>Patient 1</u>	<u>Patient 2</u>	<u>Patient 3</u>	<u>Patient 4</u>	<u>Patient 5</u>	<u>Patient 6</u>	<u>Patient 7</u>
Fertility status	No attempt at conception	Failed to conceive (GnRH therapy)	Conceived (GnRH therapy)	Conceived without therapy	No attempt at conception	No attempt at conception	Conceived (gonadotropin therapy)
Recovery of menses	NA	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	Yes
Family History of H	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes
Genetic and functional characteristics							
Gene and variant identified	<i>FGFR1</i> G260E	<i>FGFR1</i> R756H	<i>PROKR2</i> R85H	<i>PROKR2</i> L173R	<i>GNRHRR</i> 262Q	<i>GNRHRR</i> 262Q	<i>KALI</i> V371I
Overall protein expression [±]	Similar to wild type	Similar to wild type	Decreased	Decreased [§]	NA	NA	NA
Cell-surface expression [±]	Similar to wild type	Similar to wild type	Decreased	Decreased [§]	NA	NA	NA
Signaling activity [±]	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased [§]	Decreased [¶]	Decreased [¶]	NA

Un train peut en cacher un autre

Characteristics

Patient 1

Patient 2

Patient 3

Patient 4

Patient 5

Patient 6

Patient 7

Clinical characteristics

Age (yr)

At menarche

At diagnosis of FHA

BMI at diagnosis[†]

Predisposing factors

Weight loss

Subclinical eating disorder

Excessive exercise

Fertility status

16 13.5 15 12 14 16.5 15

19 28 26 18 34 18 28

18.5 17 19 18 22 22 19

Yes Yes Yes Yes Yes Yes Yes

No Yes Yes Yes No No Yes

No Yes No No No No Yes

No attempt at conception Failed to conceive (GnRH therapy) Conceived (GnRH therapy) Conceived without therapy No attempt at conception No attempt at conception Conceived (gonadotropin therapy)

↑ Prolactine

↓
Médicaments?

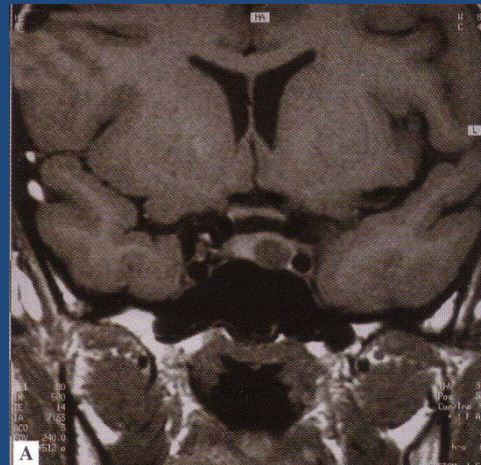
Oui

+/- refaire
dosage après
arrêt

↓
Si arrêt impossible
discuter IRM

Non

IRM hypophysaire



-Microadénome

-Macroadénome

-Déconnexion

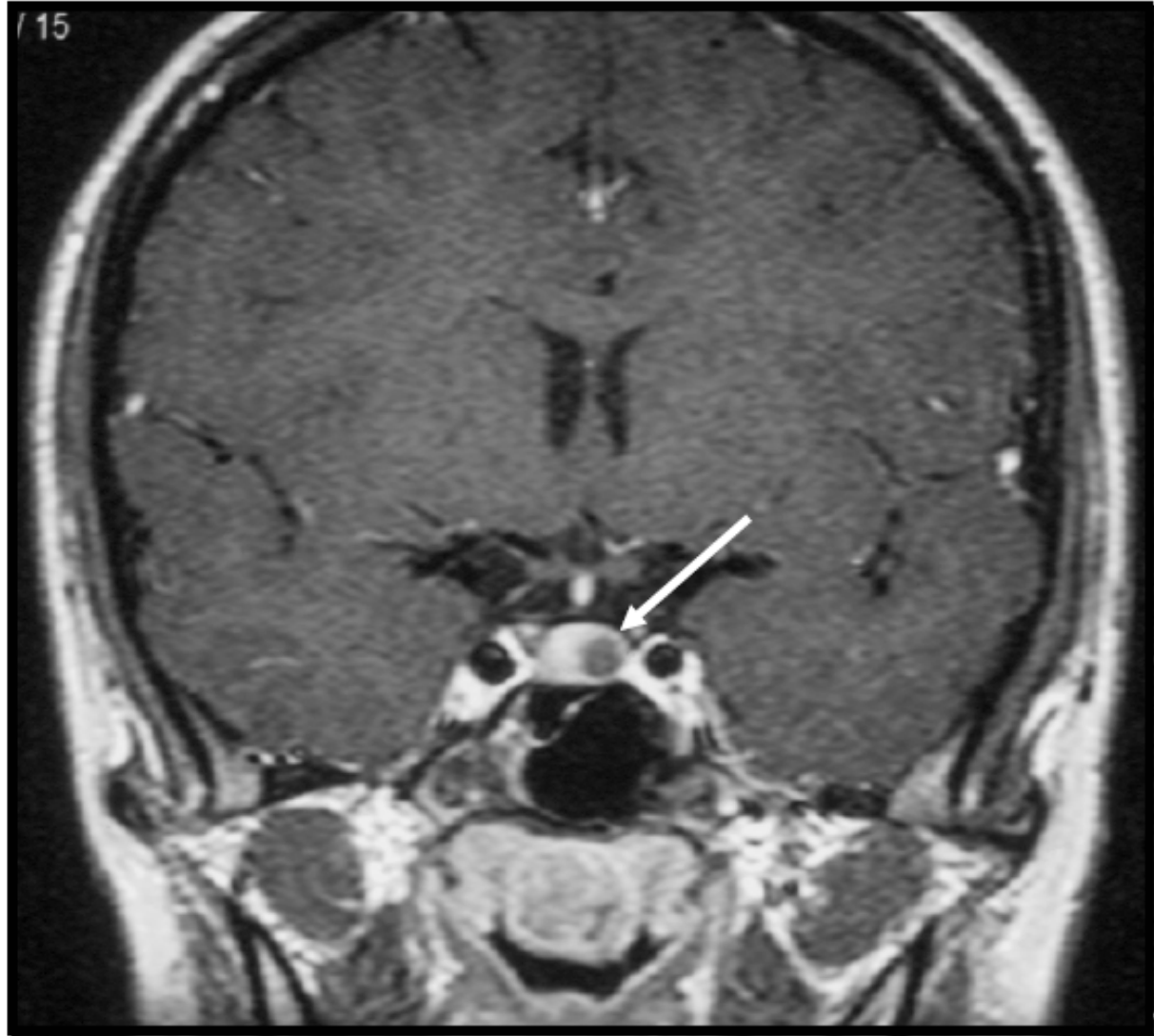


Macroprolactinémie

- A évoquer si :
 - Asymptomatique
 - Signes atypiques
 - IRM normale
 - Résistance aux agonistes dopaminergiques
 - Hyperprolactinémie persistante après chirurgie
- Test de référence : Chromatographie de filtration sur gel
- Alternative : précipitation par le polyéthylène glycol

Classe	Molécule	Effet hyperprolactinémiant
NEUROLEPTIQUES		
Phénothiazines	Largactil [®] , Tercian [®] , Nozinan [®] ...	+++
Butyrophénones	Haldol [®] , Droleptan [®]	+++
Benzamides	Solian [®] , Dogmatil [®] , Tiapridal [®]	+++
Autres	Risperdal [®] , Loxapac [®] , Zyprexa [®]	+++ / + / +
ANTIDEPRESSEURS		
Tricycliques	Anafranil [®] , Laroxyl [®] ...	+
IRS	Prozac [®] , Deroxat [®] , Seropram [®] , Zoloft [®]	+/-
ANTIEMETIQUES		
Benzamides	Primpéran[®], Motilium[®]	+++
Dérivés phénothiazines	Vogalène[®]	+++
antiH2	Tagamet [®] , Azantac [®]	+
AUTRES	Isoptine, Morphine, Estrogènes	

MICRO-ADENOME HYPOPHYSAIRE

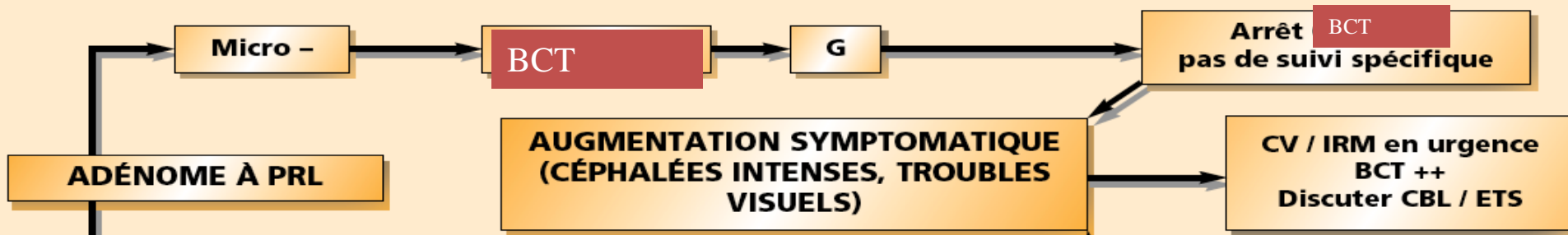


Bilan

- Autres secrétions : GH+++ doser l'IGF1
- Recherche d'arguments pour une NEM 1
- (Calcémie)
- Pas de bilan ophtamologique

- CAT : agoniste dopaminergique ET
CONTRACEPTION (EP) si pas de désir de
grossesse. CTRL PRL à un mois . CTRL IRM à
deux ans. Fenêtre de traitement à 3-5 ans

Microadome et Grossesse CAT



•Pendant la grossesse:

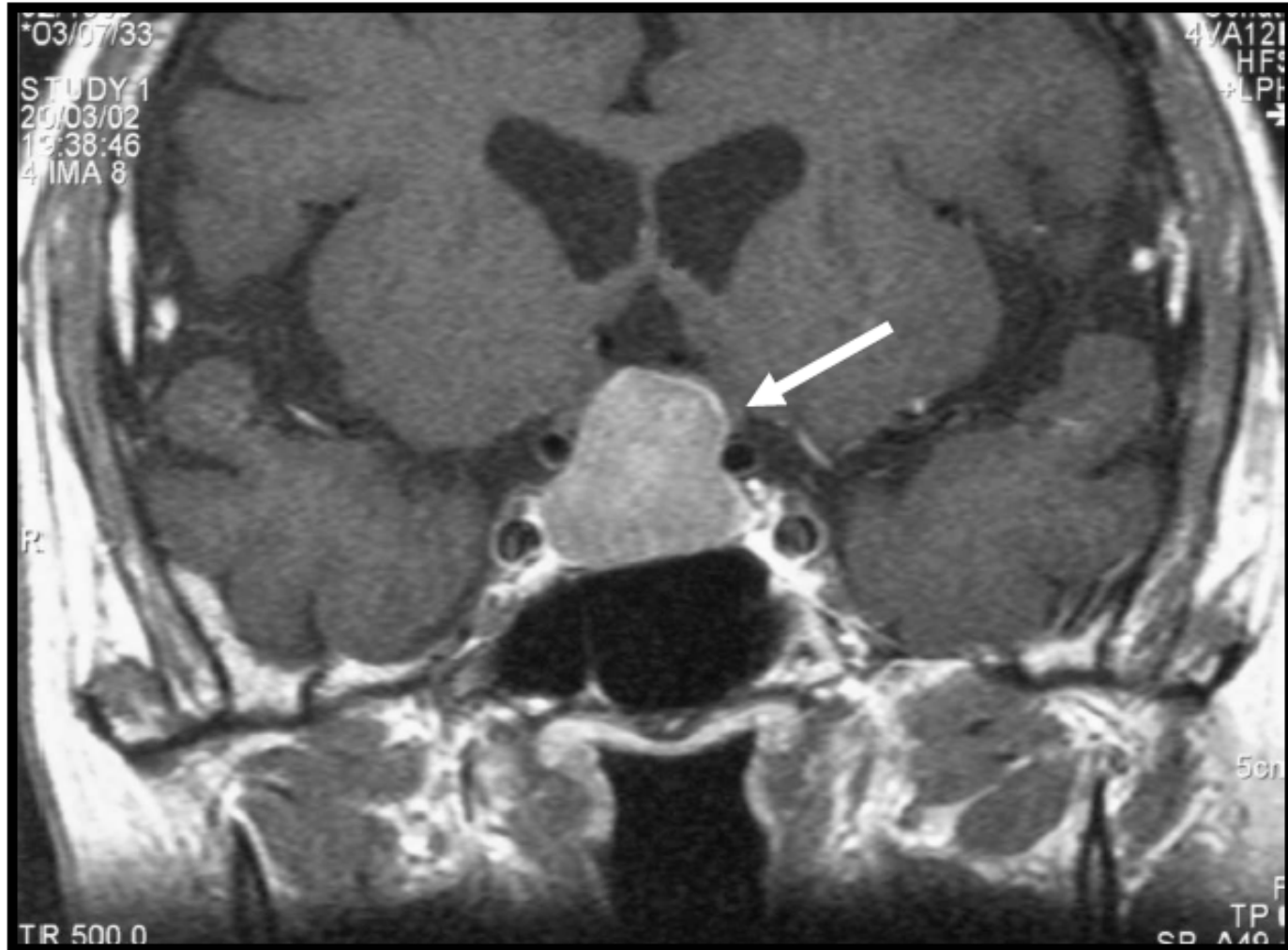
- Arrêt de tout TTT
- Pas d'examens systématiques
- Dosage PRL inutile
- Consultation trimestrielle

•Si signes d'augmentation de volume:

- CV et IRM en urgence
- Bromocriptine
- Si inefficacité:
Cabergoline Vs Exérèse transsphénoïdale
Evaluation efficacité clinique/imagerie

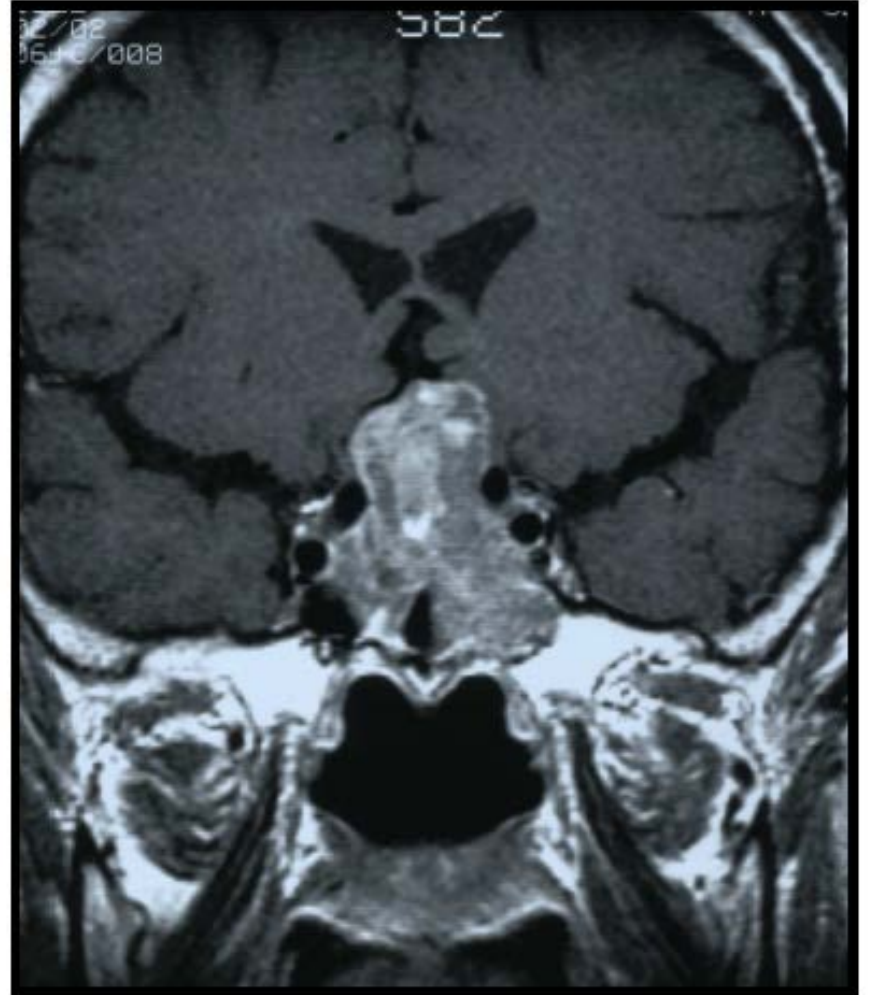
BCT bromocriptine
CBL cabergoline

MACRO-ADENOME HYPOPHYSAIRE



ADENOME HYPOPHYSAIRE GEANT

- Envahissement latéral des sinus caverneux
- Expansion supérieure comprimant le chiasme optique
- Invasion inférieure du sinus sphénoïdal



Bilan

- Autres axes

Hypersécrétion GH

Déficit autres axes et les supplémenter (T4I cortisol à 08h)

- Recherche NEM1
- Bilan OPH +++ (AV, FO, CV)
- Agonistes DA
- contraception NON EP ++++++
- Surveillance rapprochée OPH IRM ...
- Indication chirurgicale secondaire

↓ E2
↑ FSH



Insuffisance Ovarienne prématurée

Turner



Caryotype

- Phénotype variable +++ , parfois normal!

Blépharophimosis,
FOXL 2

+/- X fragile

Δ anti TPO, TG

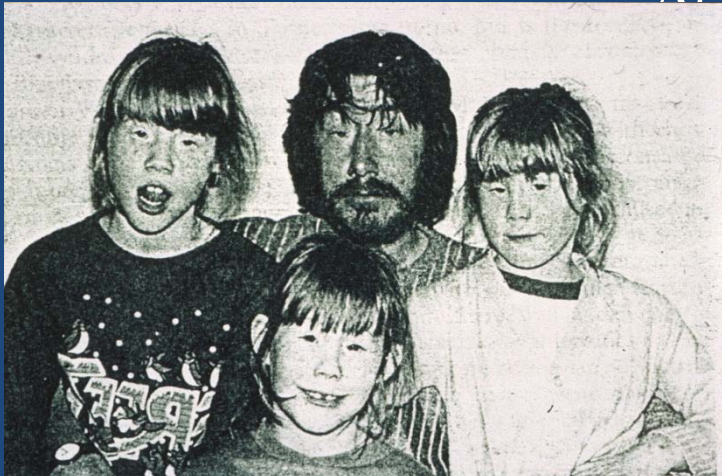


Tableau 1. Etiologies des insuffisances ovariennes prématurées dans l'espèce humaine

	Pathologies	Mécanismes
Causes génétiques	Syndrome de Turner	Accélération de l'apoptose
	Dysgénésies gonadiques	Accélération de l'apoptose
	Mutation du gène <i>Dia</i>	Accélération de l'apoptose
	Mutation du gène <i>XPNPEP2</i>	Accélération de l'apoptose
	Pré-mutation du gène <i>FMR1</i>	Accélération de l'apoptose
	Galactosémie	Accélération de l'apoptose
	Syndrome de Perrault	Accélération de l'apoptose
	Ataxie-télangiectasie	Diminution de la réserve de follicules primordiaux
	Mutation inactivatrice du gène du récepteur de la FSH	Blocage de la maturation folliculaire
	Mutation inactivatrice du gène du récepteur de la LH	Blocage de la maturation folliculaire
	Déficit en 17-alpha-hydroxylase	Blocage de la maturation folliculaire
	Déficit en 17-20 desmolase	Blocage de la maturation folliculaire
	Mutation du gène StAR	Blocage de la maturation folliculaire
Déficit en aromatasase	Blocage de la maturation folliculaire	
BPES	Blocage de la maturation folliculaire	
Causes auto-immunes	APECED ou polyendocrinopathie de type I	Blocage de la maturation folliculaire
	Polyendocrinopathie de type II	
	Insuffisance ovarienne associée à d'autres maladies auto-immunes	
	Insuffisance ovarienne isolée	
Causes toxiques	Chimiothérapie	Accélération de l'apoptose
	Radiothérapie	
	Iode radio-actif ?	
	Tabac ?	

Et enfin...

- Mlle S., 26 ans, première règles à 11 ans, spanioménorrhée pendant 5 ans puis mise sous pilule.
- Aménorrhée à l'arrêt de la pilule
- 1,65 m ; 70 kg



E2 N1

FSH N1

LH > FSH

Testo ↑