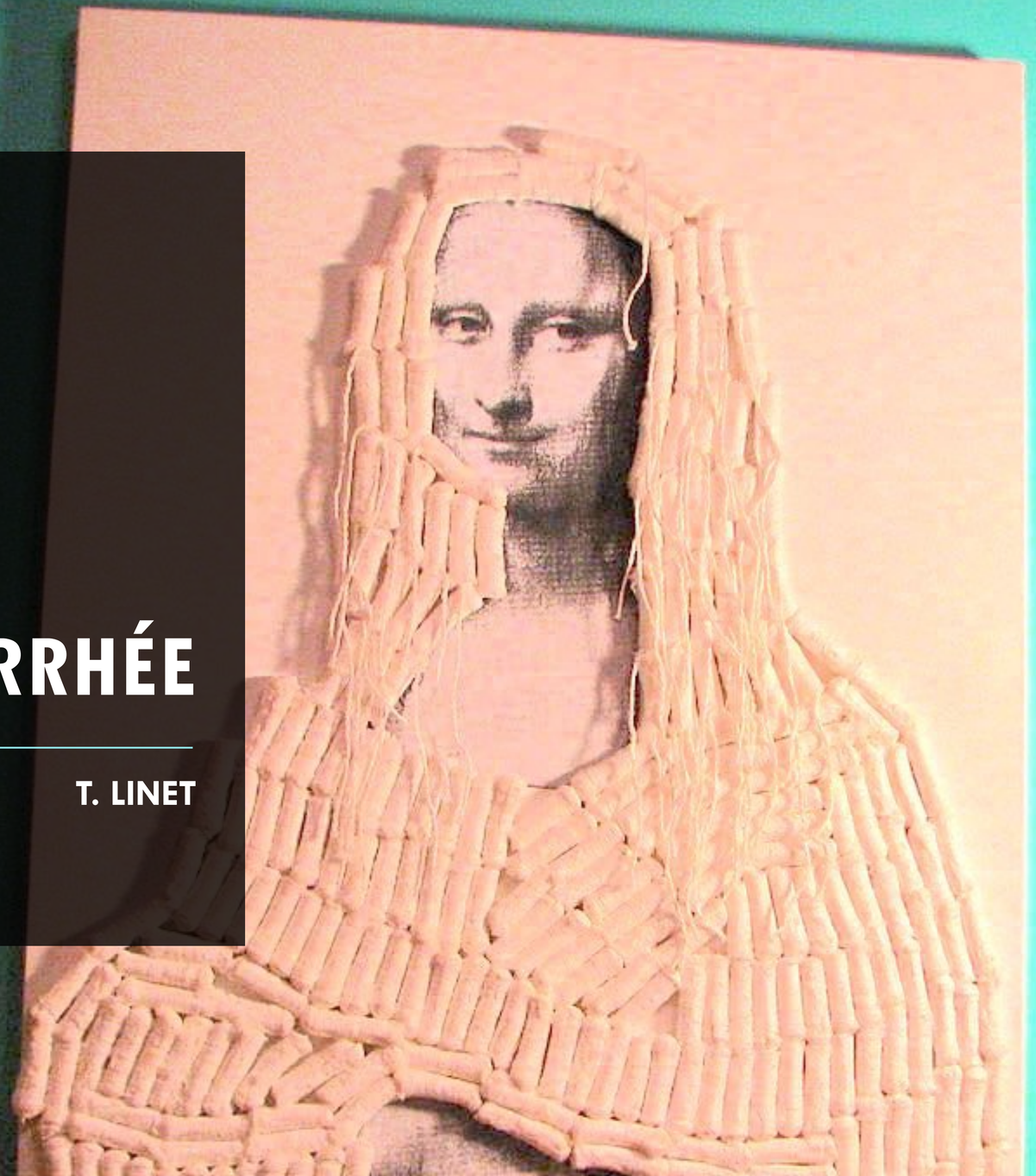
AMÉNORRHÉE

T. LINET

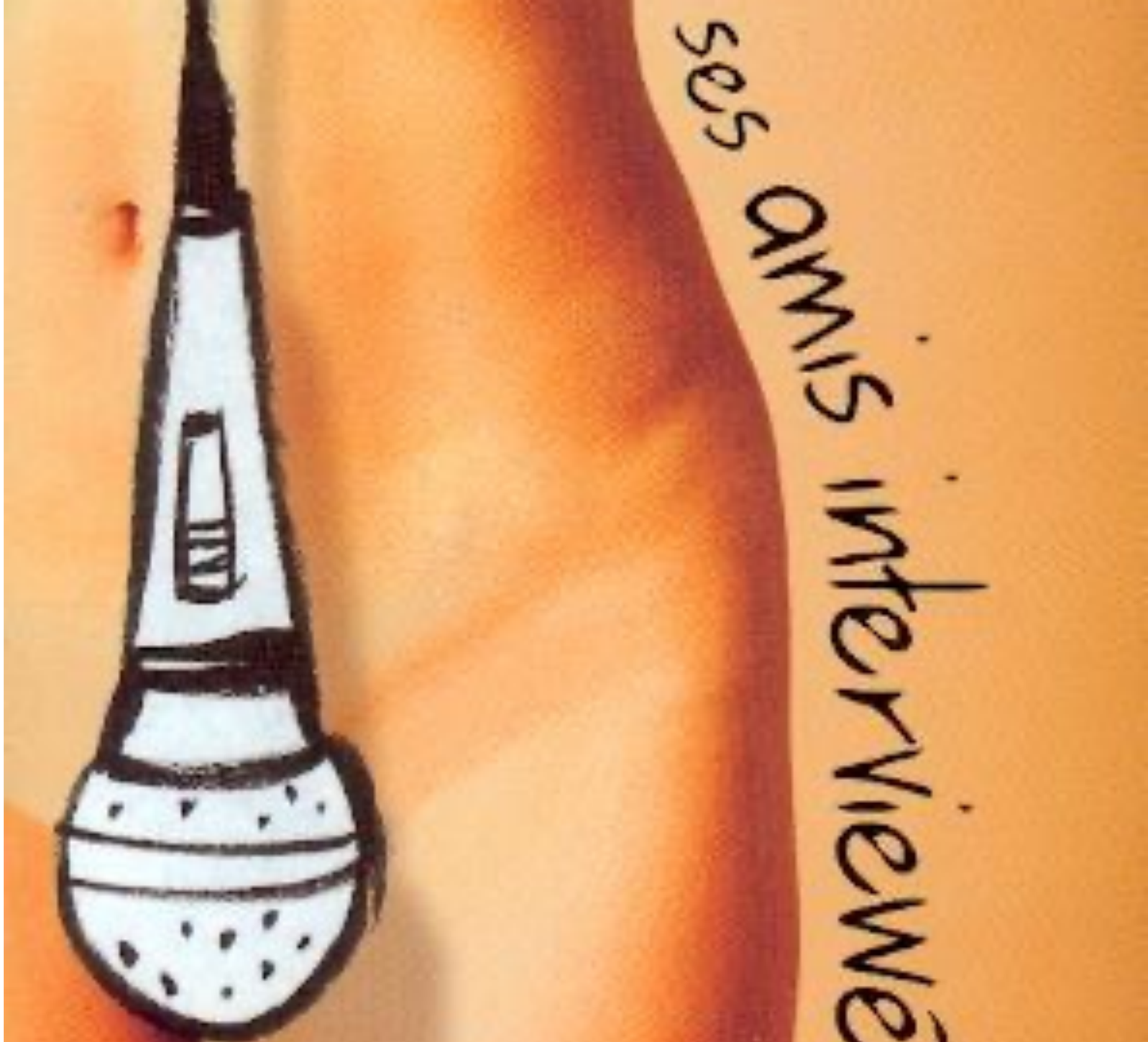


RECETTE POUR AVOIR DES RÈGLES

Avoir un génotype féminin puis…

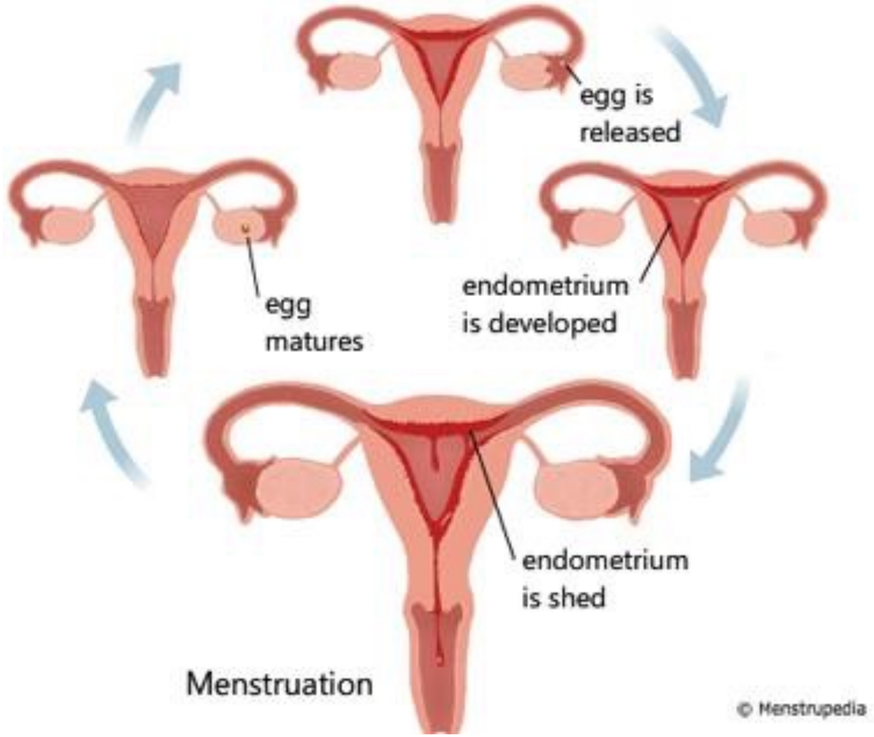
UN VAGIN…

Permettant le passage des menstruations



UN UTÉRUS MAIS SURTOUT UN ENDOMÈTRE

Intégrité des dérivés Mülleriens (utérus, trompes, 2/3 supérieurs du vagin)
Prolifération suffisante de la muqueuse en phase folliculaire.

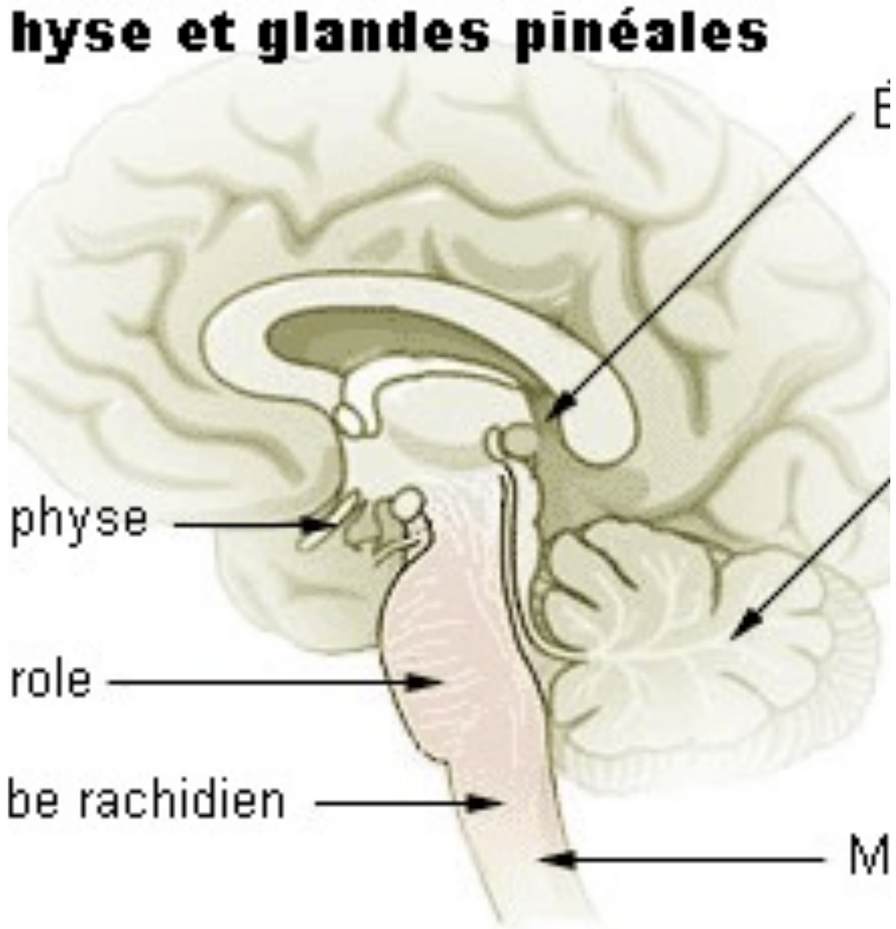


DES OVAIRES POURVUS EN OVOCYTES ET HORMONES

- Cellules de la granulosa sensible à la FSH
- Cellules de la thèque interne sensible à la LH
- Pas de substance interférant l'interaction (immunoglobuline)
- Stéroïdogenèse normale (Cyt P450 aromatase, 17OH DH...)

UNE HYPOPHYSE AU COMPLET

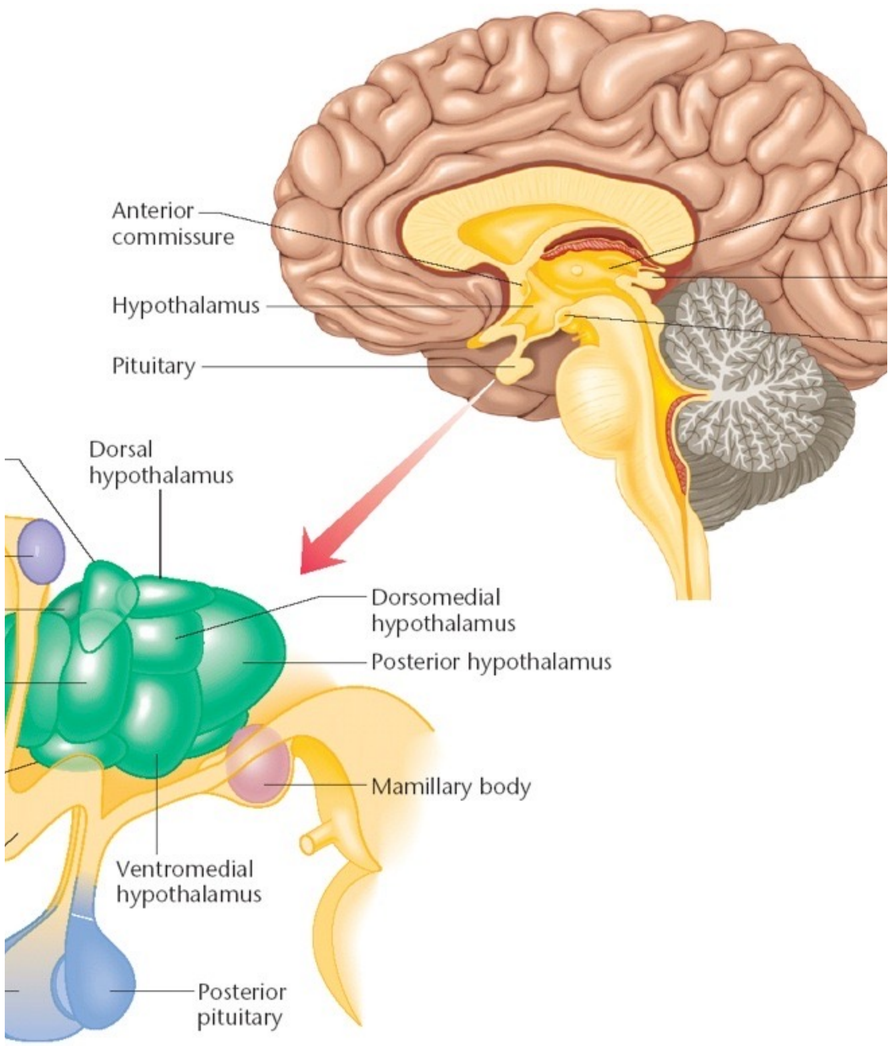
Développement embryonnaire normal des cellules gonadotropes (PROP-1, DAX-1)
Indemne de lésion
Récepteurs à la GnRH normaux
Unités α et β doivent donner des dimères actifs…



UN HYPOTHALAMUS OPÉRATIONNEL

Neurones à GnRH fonctionnels

- Ayant migré pendant la vie embryonnaire
- Masse grasse au dessus d'une valeur seuil
- Apports nutritionnels suffisant (leptines)
- Gêne de la GnRH normal



ET NE PAS ÊTRE ENCEINTE !

MLLE C. POURKAN

16 ans, n’a toujours pas ses règles…
C’est normal «docteur» ?

DÉFINITION

Absence de règles.

Primaire

- Les règles ne sont pas apparues à l'âge normal de la puberté

Secondaires

- Les règles sont absentes chez une femme antérieurement réglée.

PHYSIOLOGIE [1]

Adrénarche :

- Production commence à 6-8 ans
- Surrénales : Pilosité pubienne (11,5 ans), axillaire (12,5 - 13 ans), acné

Gonadarche : sécréction de GnRH pulsatile

- FSH -> Estradiol : **Thelarche** => Seins (8-13 ans)
- Thelarche = puberté [2]

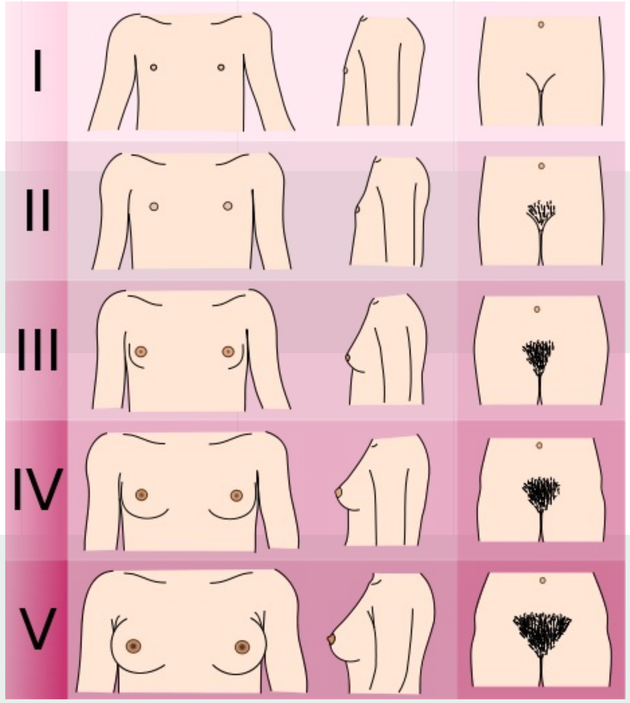
Ménarche : réponse ovarienne cyclique

- 12-13 ans, dysovulatoire +++

[1] Patton GC, Viner R Lancet 2007. - [2] Merke DP. Arch Dis Child. 1996

PHYSIOLOGIE [1]

8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
		Seins stade 2		Seins stade 4						
			Poils pubis 2		Poils pubis 4					
				Ménarche						
			Pic croissance							



1. Patton GC, Viner R Lancet 2007.

QUAND EXPLORER UNE AMÉNORRHÉE PRIMAIRE ?

Généralement : Âge thélarche + 3 ans [1]

Ou si > 15 ans [1]

/!\ Bilan retard pubertaire si thélarche > 13 ans [2]

1. ACOG Committee opinion n°651. Obstet Gynecol 2015 – 2. Herman-Giddens ME. Pediatrics 1997.

DÉFINITIONS INTERNATIONALES : LA FRÉQUENCE

Définition	Nom	Traduction	Pourrait correspondre à
< 24 jours	Frequent menses	Menstruations fréquentes	Polyménorrhée
24-38 jours	Normal menses	Menstruations normales	
> 38 jours	Infrequent menses	Menstruations peu fréquentes	Spanioménorrhée

[1] Munro MG. Rev Endocr Metab Disord 2012

QUAND EXPLORER UNE SECONDAIRE ? [1]

Absence de règles :

- 3 mois si cycle antérieurement réguliers
- 6 mois si cycles antérieurement irréguliers

Cycles longs (oligoménorrhée…)

- 10 cycles ou moins par an si adulte (env > 35 j/cycle)
- 8 cycles ou moins par an si adolescente (env > 45 j/cycle)
- Applications par smartphones utiles [2]

1. ACOG Committee opinion n°651. Obstet Gynecol 2015 – 2. Moglia ML. Obstet Gynecol 2016

CONDUITE À TENIR PRATIQUE

Du bas vers le haut

LES CAUSES PHYSIOLOGIQUES OU INDUITES

Physiologique

- GROSSESSE (/!\ peut être primaire)
- Allaitement
- Ménopause

Induite (diagnostic d'élimination)

- Contraception (/!\ grossesse)
- Androgènes

Non pathologique

- Retard pubertaire simple

MME CÉLIA MIHOU-CÉRAIGLE

Les anomalies du tractus génital

CONGÉNITAL

Imperforation hyménéale, septum vaginal transverse

- Douleurs pelviennes cycliques

Agénésie Müllerienne (Sd de Rokistanski)

- Pas de douleur
- Echographie, examen gynécologique

Causes encore plus rares

- Déficit 5 alpha réductase (XX -> phénotype XY à la puberté), syndrome d'insensibilité aux androgènes (XY)

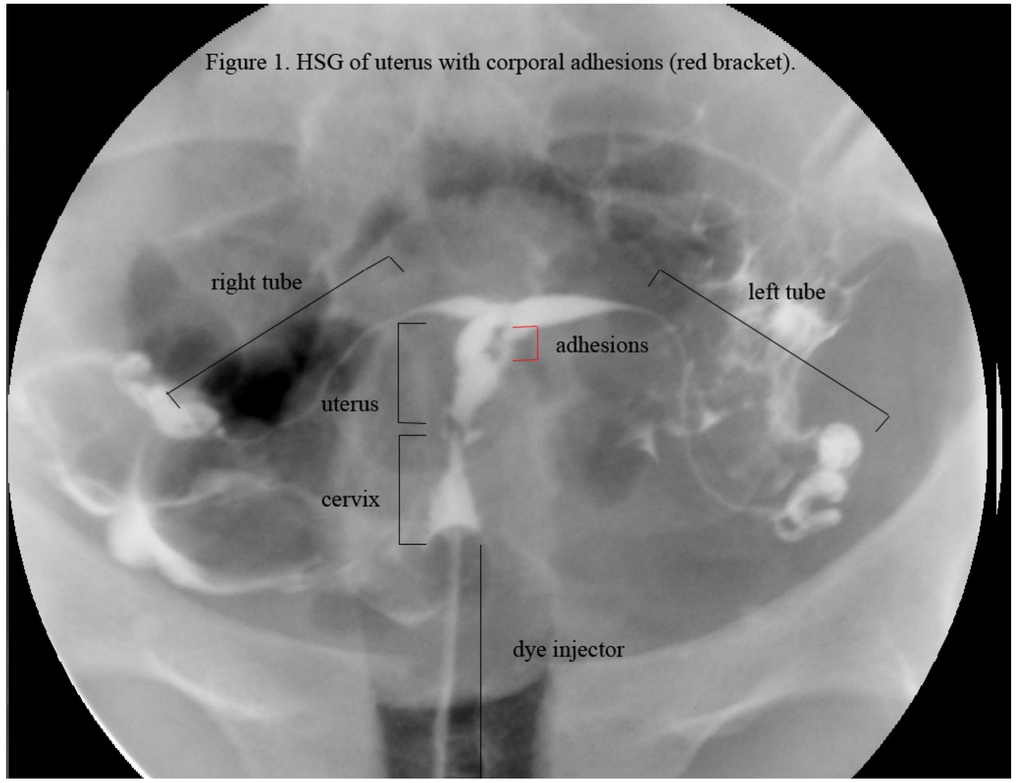
ACQUIS

Synéchies utérines secondaires

- Gestes endo-utérins : curetage, chirurgie endoscopique, césarienne…
- Tuberculose génitale

Sténose du col

- Conisation, amputation du col
- Radiothérapie/Curiethérapie
- Post accouchement

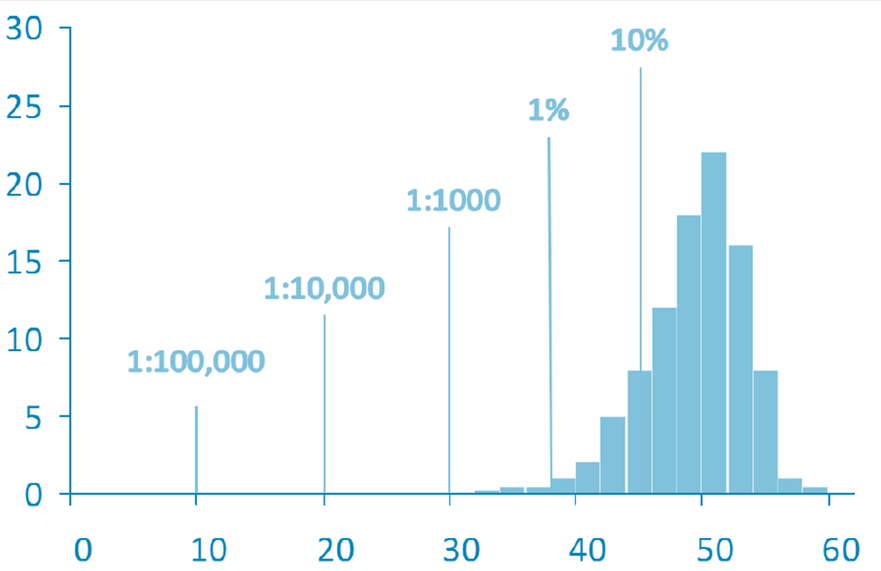


MME C. PARTI

35 ans, a des bouffées de chaleur, des sueurs la nuit.

GÉNÉRALITÉ

- Epuisement :
  - Avant puberté : impubérisme
  - Après puberté : aménorrhée ± secondaire + signes de carence oestrogéniques
- Pas une ménopause
  - Fertilité conservée chez 10 % des femmes [1]



1. Nelson LM. N Engl J Med 2009.

LES CAUSES [1-2]

Famille	Causes possibles
Génétiques	• Syndrome de Turner (accélération de la déplétion folliculaire). • FMR 1 (X-Fragile)… • Autre dysgénésie gonadique encore plus rare
Métaboliques	• Déficit en Galactose 1 phosphate uridyltransferase….
Auto-immunes	• Polyendocrinopathie auto-immune • Hypothyroïdie • Diabète de type 1…
Infectieuses	• Virales (VIH, Varicelle…), tuberculose, malaria, shigellose…
Autres	• Iatrogénique (chimiothérapie, radiothérapie…) +/- réversible • Origine chinoise ou hispanique • Toxiques (tabac, dioxine…)

1. Mendoza N. Maturitas 80:220, 2015 – 2. Klein DA. Am Fam Physician 2019

SYMPTÔMES CLINIQUES

En cas d'IOP, 50 % des patientes n'ont pas de troubles du climatère [1]

- La sécrétion résiduelle d'estradiol est suffisante pour les troubles, mais pas pour l'ovulation.

L'IOP est un facteur de risque indépendant :

- De pathologie cardiovasculaire et d'ostéoporose [2]
- De troubles de l'humeur et cognitif [3]

S'il existe une pathologie auto-immune, il existe une décroissance de certaines fonctions endocrines (hormone de croissance…)

- Et un risque augmenté d'autres endocrinopathies (thyroïdiennes, surrénaliennes) [4]

1. van der Stege JG. Menopause 2008. – 2. Shuster LT. Maturitas 2010. – 3. Rocca WA. Womens Health 2009 – 4. Ferrarini E. Maturitas 2013.

DÉPISTER UNE IOP

Mendoza N. Maturitas 2015 et ESHRE POI Guidelines Development Group 2015

Irrégularités menstruelles/Aménorrhée, Femme <40 ans

- Entretien personnel et antécédents familiaux
- Examen clinique et gynécologique
- Échographie pelvienne : compte folliculaire antral et épaisseur endomètre
- HCG plasmatique

↓

FSH >25 UI/L

Oui : suspicion d'IOP => 2e prélèvement (>4 sem du 1er)

↓

FSH >25 UI/L

Confirmation IOP

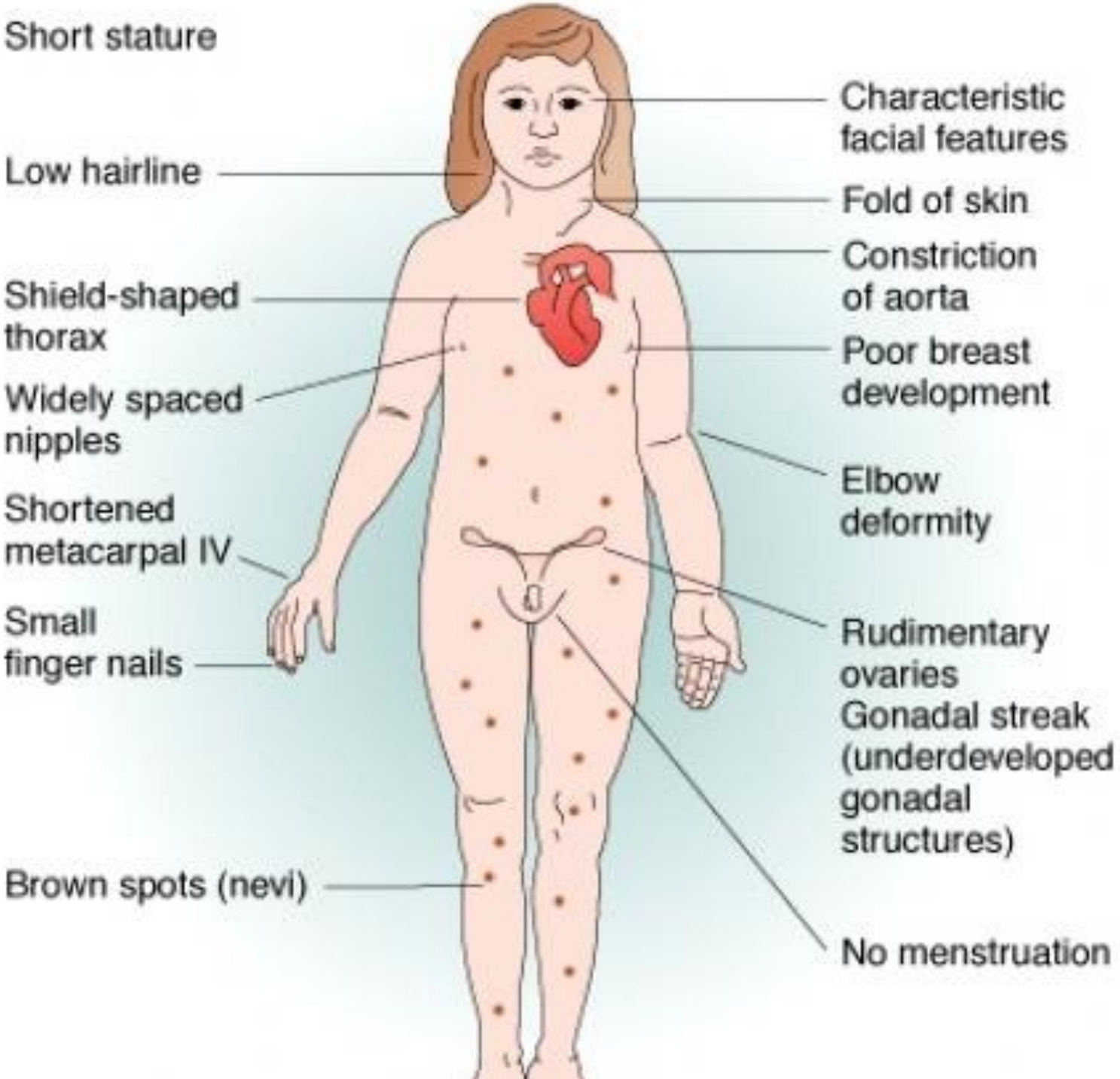
↓

Estimer les signes, désir de grossesse, risques à long terme…

- Échelles de qualité de vie
- Évaluation et suivi psychologique et sexuel.
- Ostéodensitométrie
- Autres tests d'évaluation de la réserve ovarienne (AMH…)

AGÉNÉSIE / DYSGÉNÉSIES

Turner +++



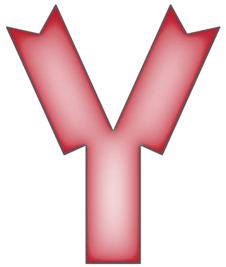
TURNER

- 45 X0
  - 100 % mosaïque (X0/XX ++)
  - Si fragment Y => /!\ Gonadoblastome
- 1/2000 filles
- Petite taille (délétion du gène Shox) + syndrome malformatif.

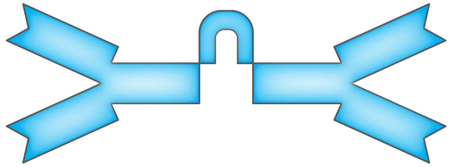
DYSGÉNÉSIE GONADIQUES PURES

- Taille normale ou supérieure
- Pas de syndrome malformatif
- Type d'anomalies
  - Sur X entre Xq13 et Xq26
  - XY (mutation SRY)
    - Retirer les gonades
    - ± phénotype féminin normal (Sd de Swyer)

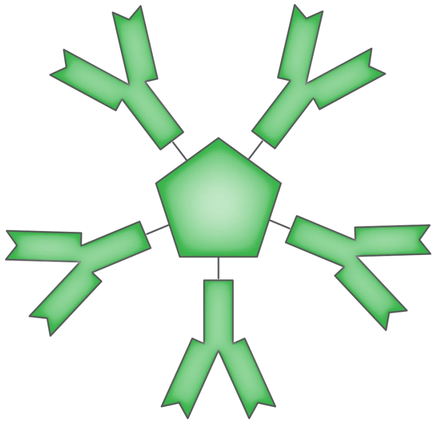
OVARITE AUTO-IMMUNE



Monomer
IgD, IgE, IgG



Dimer
IgA



Pentamer
IgM

TYPES DÉCRITS

Rare : Ac anti FSH

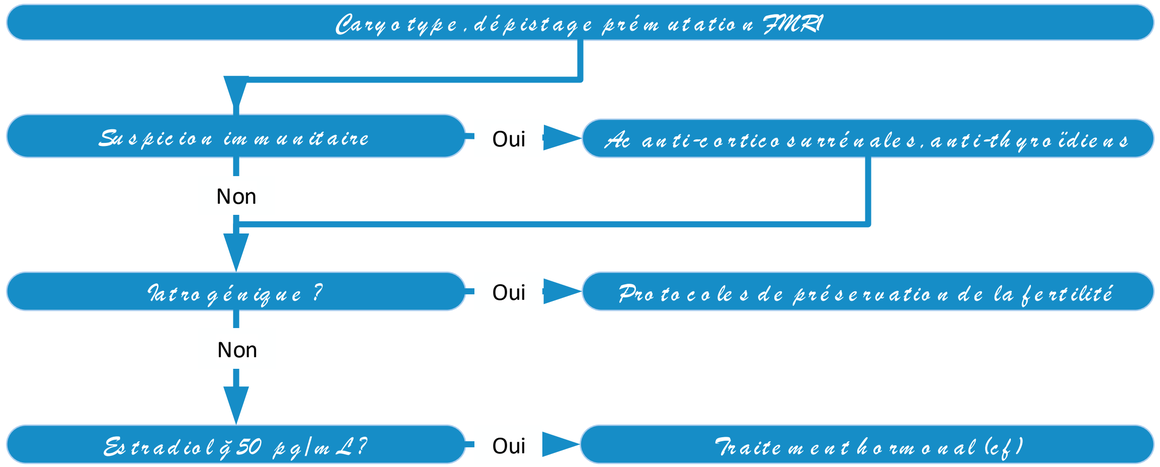
- => résistance secondaire aux gonadotrophines

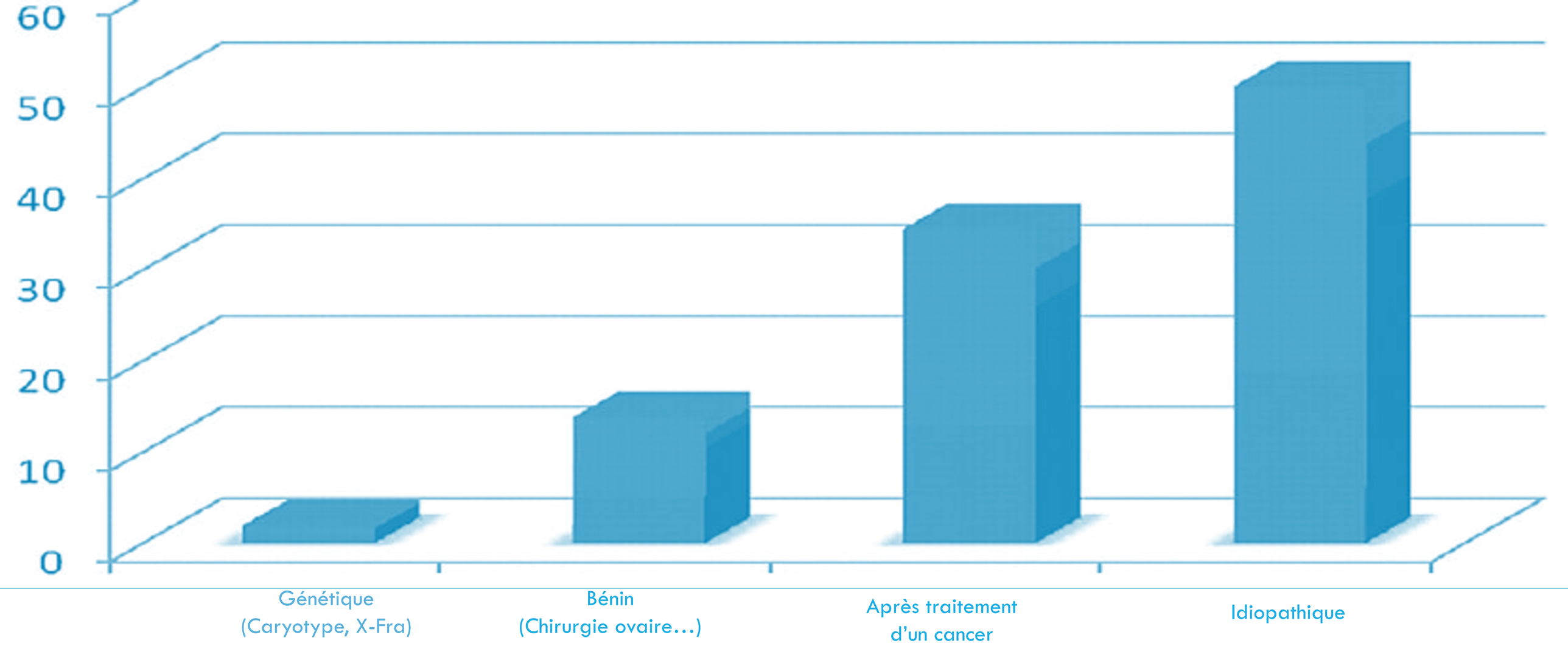
Ovarite auto-immune lymphoplasmocytaire

- Destruction -> fibrose ovarienne
- 10 % polyendocrinopathie type 1 ou 2
  - ++ Insuffisance surrénale et Thyroïdite d'Hashimoto
  - => bilan pluri-endocrinien

ARBRE DE LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE

Mendoza N. Maturitas 2015 et ESHRE POI Guidelines Development Group 2015





ETIOLOGIES DES IOP

D'après Maclaran et Panay 2011

LES CONSÉQUENCES

Séquelles	Indication THM	Explications
Symptômes vasomoteurs	Oui	Indication typique
SGUM	Oui	Systémique et/ou local
Durée de vie	?	Bénéfice indirect ?
Os	Oui	Prévention ostéoporose
Cardiovasculaire	Oui	Instauration précoce
Qualité de vie	?	Bénéfice indirect ?
Fonction sexuelle	Oui	Systémiques ou locaux
Neurologique	?	Impact sur la fonction cognitive ?

ESHRE POI Guidelines Development Group 2015

EXPLIQUER ET COMPRENDRE

Patientes plus jeunes et peuvent ne pas avoir accompli leur désir de grossesse.

Information détaillée conséquences à moyen et long terme [1,2]

Prise en charge psychologique.

Plusieurs visites pour appréhender la problématique de l'insuffisance ovarienne [3].

[1] De Vos M. Lancet 2010. – [2] Shuster LT. Maturitas 2010 - [3] N. Mendoza. Maturitas 2015.

PRÉSERVER LA FERTILITÉ

Cryopréservation ovocytaire avec vitrification

- Moins de problèmes éthiques que pour l'embryon, mais stimulation nécessaire
- Taux de grossesse de 65,2 % [1]

Vitrification embryonnaire

- Taux de grossesse comparable à un embryon frais [2]
- Mais inadapté si la patiente est mineure et problèmes éthiques importants

[1] Cobo A. Fertil Steril 2011. – [2] Devroey P. Hum Reprod 2011 – [3] Demeestere I. Hum Reprod Update 2009 – [4] Martin JR. Fertil Steril 2007 – [5] Clowse M. J Womens Health 2009.

PRÉSERVER LA FERTILITÉ

Cryopréservation du cortex ovarien puis maturation in vitro

- Adapté pour les jeunes filles [3]

Transposition ovarienne avec radiation pelvienne ?

- Taux très variables en fonction des séries [4]

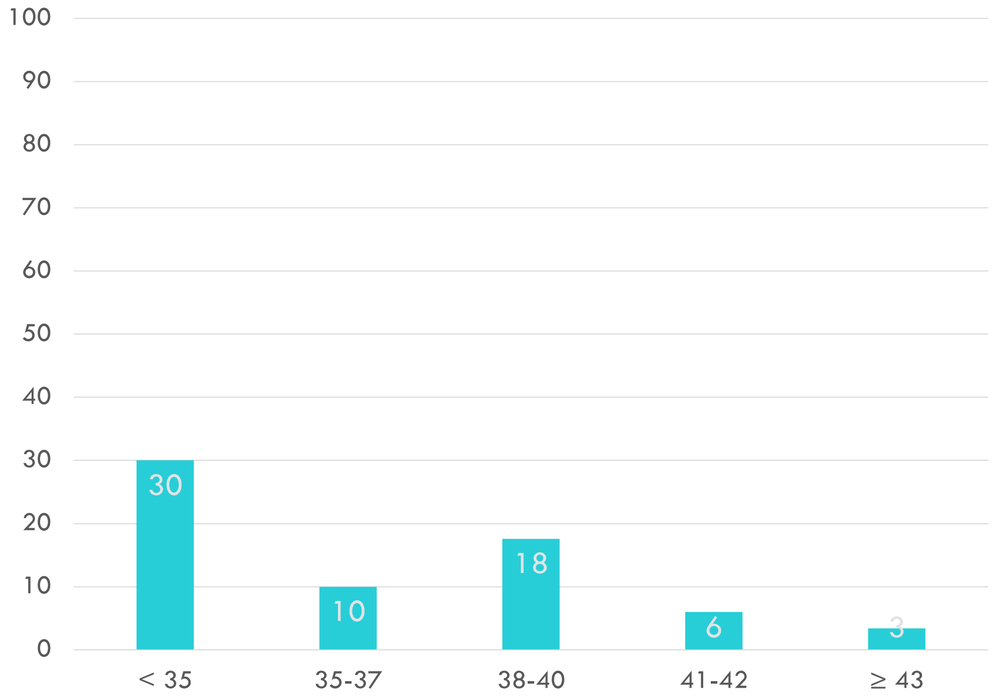
Agonistes GnRH si chimiothérapie ?

- Compléments ou non d'une autre technique de conservation [5]

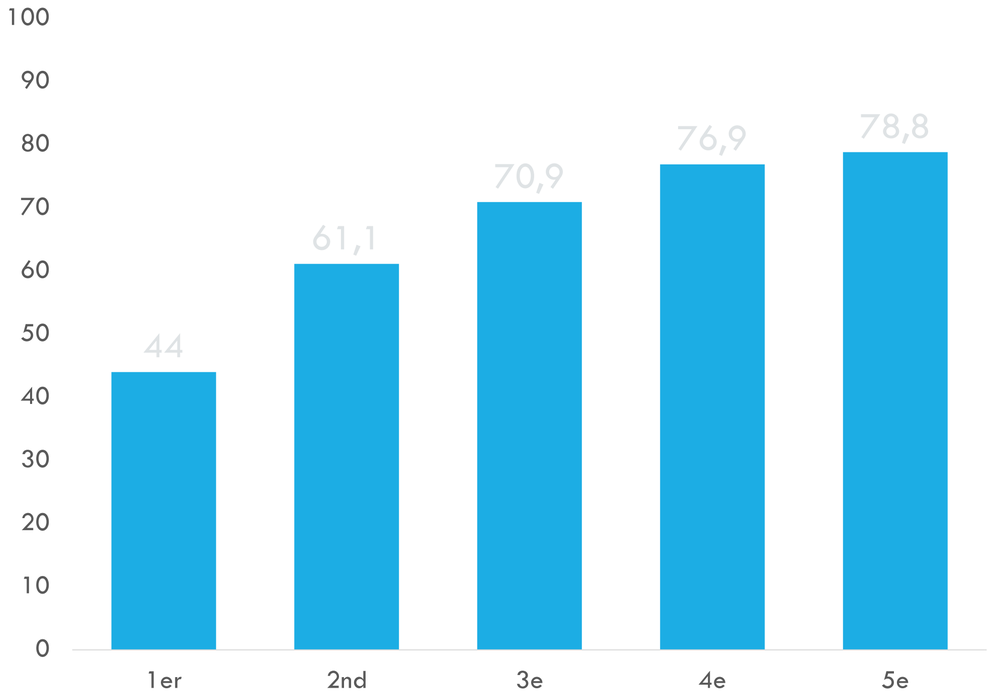
[1] Cobo A. Fertil Steril 2011. – [2] Devroey P. Hum Reprod 2011 – [3] Demeestere I. Hum Reprod Update 2009 – [4] Martin JR. Fertil Steril 2007 – [5] Clowse M. J Womens Health 2009.

PARCE QUE LA DIFFÉRENCE EXISTE…

Stimulation de la patiente [1] en fonction de son âge.



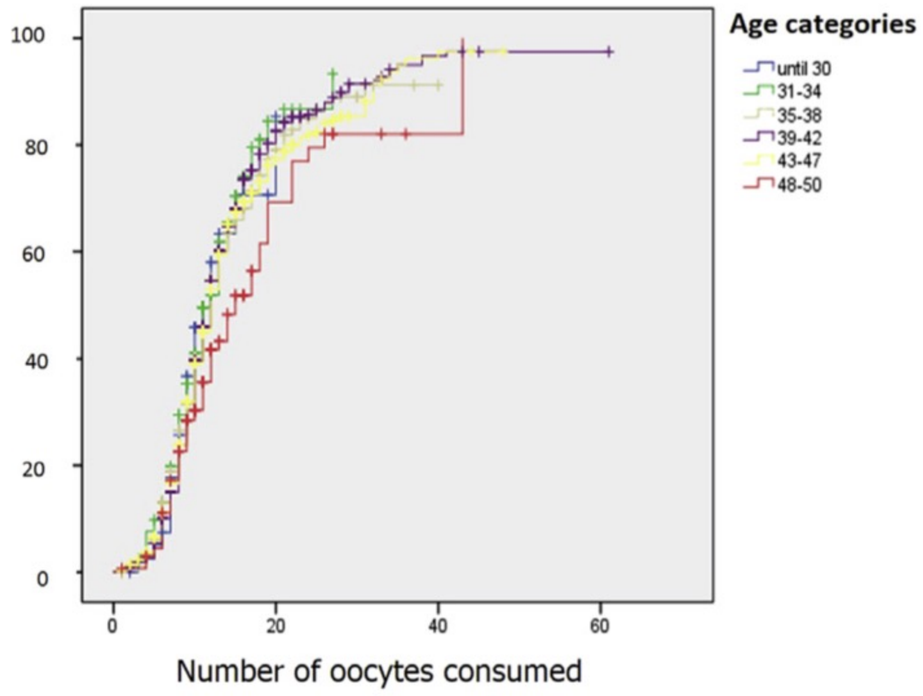
Don d'ovocyte [2] en fonction du nombre de transferts



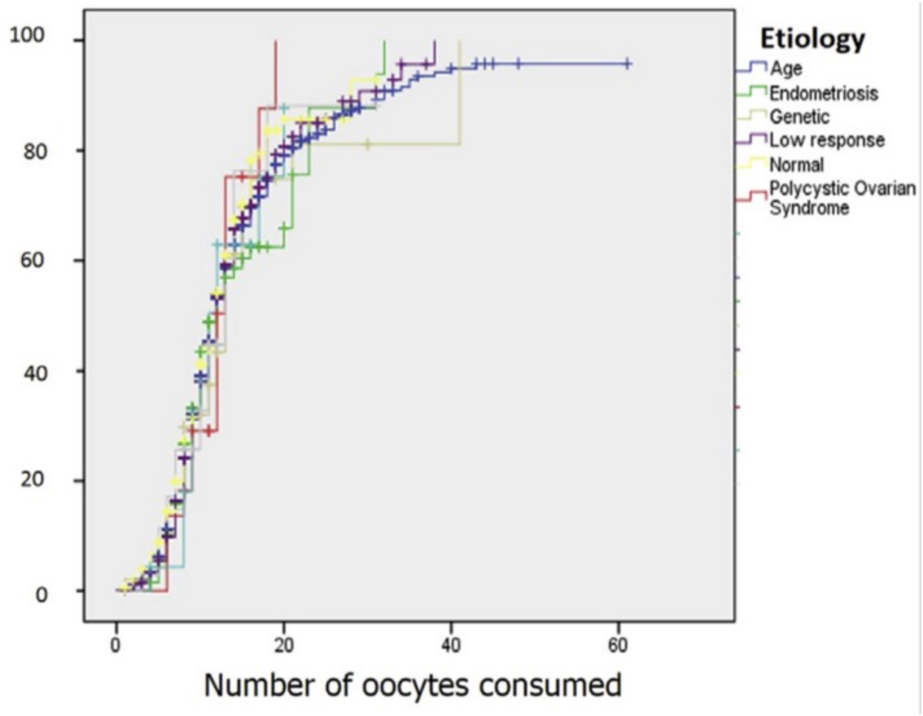
[1] Gleicher N. Fertil Steril 2015 – [2] Cobo A. Fertil Steril 2015

DES RÉSULTATS STABLES [1]

En fonction de l'âge



Et de l'étiologie…



[1] Cobo A. Fertil Steril 2015

PENSER AU TRAITEMENT HORMONAL…

Le traitement hormonal est recommandé si IOP jusqu'à 51 ans, âge attendu de la ménopause [1].

- Il devrait être commencé le plus rapidement possible une fois le diagnostic fait.

Il faudra prendre du temps avec la patiente pour expliquer les conséquences physiques, sexuelles et psychiques attendues de l'IOP

Il n'y a pas de préférence pour un protocole

- En cas de ménopause chirurgicale, la tibolone pourrait avoir un intérêt pour améliorer la fonction sexuelle des patientes [2]

La surveillance sera la même que pour un THM conventionnel.

[1] de Villiers TJ. Maturitas 2013. – [2] Mendoza N. Maturitas 2000.

ET À LA CONTRACEPTION !

Parce que les risques existent :

- 20 % de récupération de la fonction ovarienne
- 5-10 % de grossesses spontanées [1]

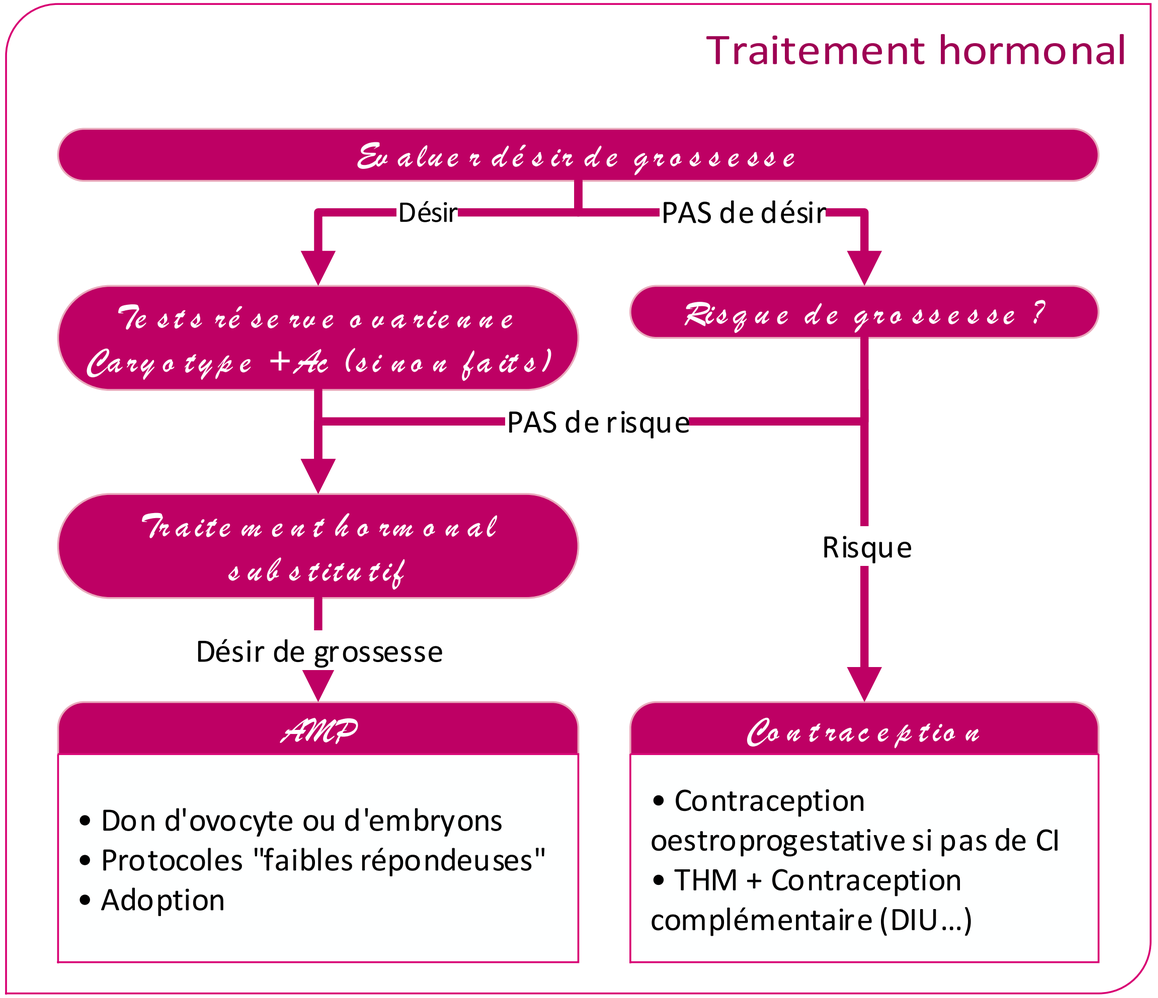
S'il n'y a pas de contre-indication, l'utilisation des oestroprogestatifs est recommandée.

- Diminution attendue du risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre
- Action positive sur la densité osseuse.

[1] Mendoza N. Maturitas 2015.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE « TOUT VENANT »

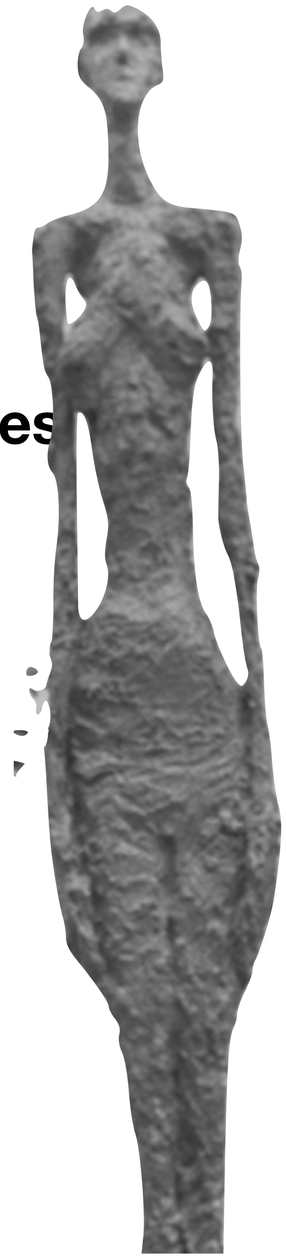
Mendoza N. Maturitas 80:220, 2015



MME I POTALAMUÇE

- 25 ans, 1,70 m et 50 kg, fait 10 heures de sport par semaine, ne mange pas de «cochonerie»

FONCTIONNEL



CAUSE LA PLUS FRÉQUENTE des causes hypothalamo-hypophysaires

- Mais diagnostic d'élimination

Apport calorique insuffisant (BMI < 16) +++ ou normal mais déficitaire en lipides (masse grasse basse).

- Troubles alimentaires, stress, exercice physique important, perte de poids.

/!\ Ostéoporose, trophicité vaginale, libido…

- Ostéodensitométrie si aménorrhée > 6 mois [2].

Prise en charge pluridisciplinaire (clinicien, psy, nutritioniste/diet)

- Traitement par THM (ex patch E2 100 µg + Prog) ou Oestroprog en l'absence de retour de menstruations à 12 mois.

1. Klein DA. Am Fam Physician 2019 – 2. Gordon CM. J Clin Endocrinol Metab 2017.

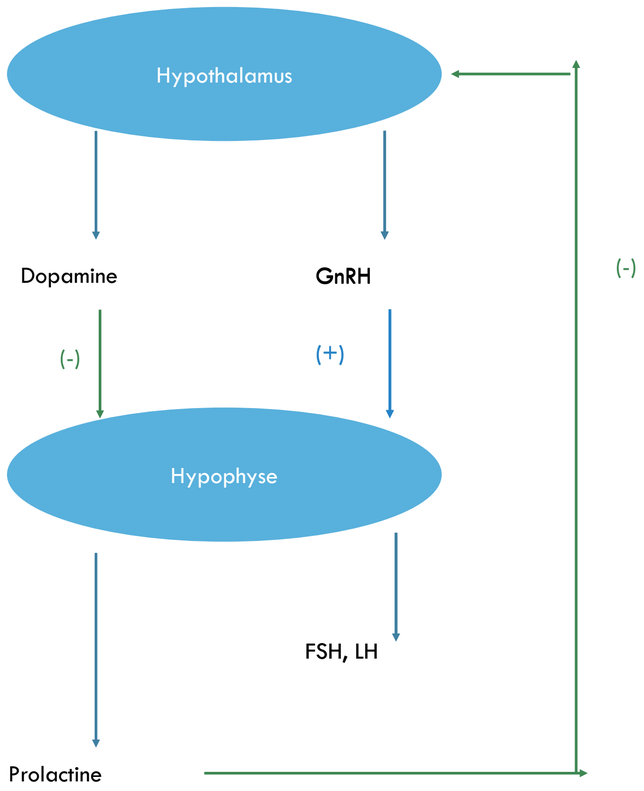
HYPERPROLACTINÉMIE

20 % des anovulations

80 % des adénomes hypophysaires

± Irrégularités menstruelles.

Action hypothalamique même si cause hypophysaire.



COMMENT DOSER LA PROLACTINE [1,2]

Le dépistage de 1e intention :

- N'importe quel moment de la journée
- À jeun ou non
- En évitant les traumatismes veineux, la stimulation mamelonnaire ou un exercice physique important dans les 30 minutes qui précèdent.

Prolactinome évident si > 250 ng/mL

- Peu probable < 100 ng/mL [2]

Pas de dépistage de la macroprolactinémie [2] car patiente symptomatique.

1. Smith TP. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007 – 2. Vilar L. Arch Endocrinol Metab 2018

LES CAUSES D'HYPERPROLACTINÉMIE

Les prolactinomes (adénomes à prolactine)

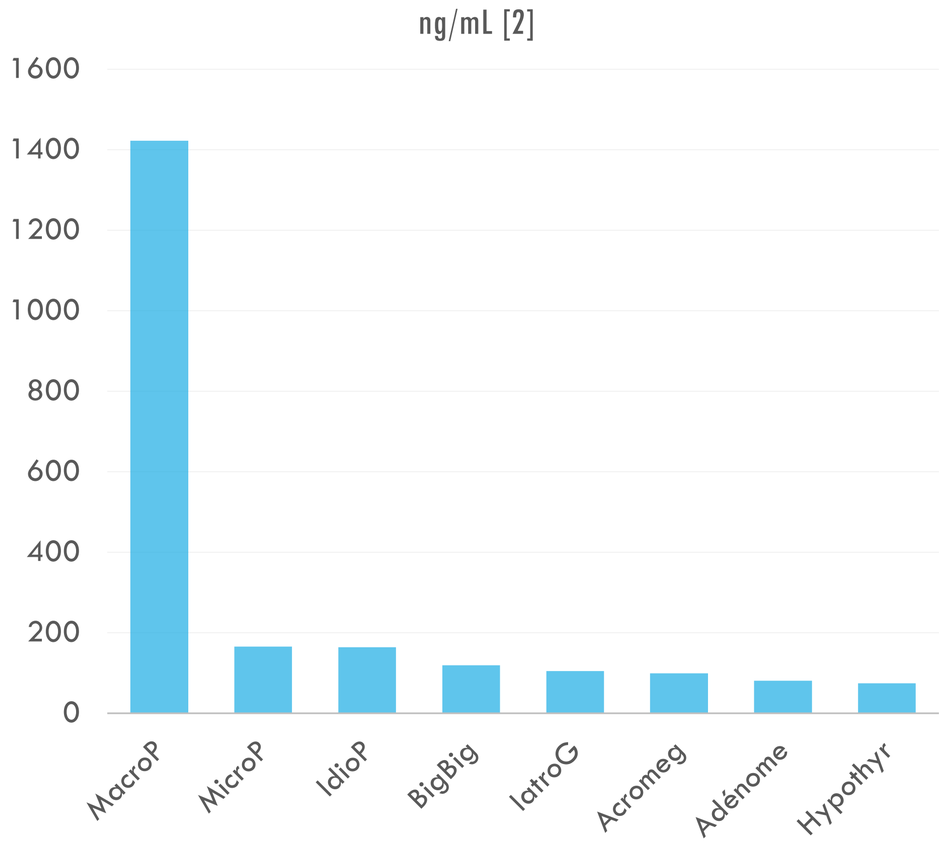
Pathologie rénale chronique

Thérapeutique légale ou non

- Neuroleptiques (prolactine)
- Opioïdes

Physiologie

- Grossesse
- Stress
- Exercice physique



1. Klein DA. Am Fam Physician 2019

ET APRÈS ?

Si iatrogène (neuroleptiques) : adapter le traitement si possible.

IRM pituitaire (hypothalamo-hypophysaire) dans les autres cas

Si non iatrogène : traitement par agoniste de la dopamine ou résection [1].

1. Molitch ME JAMA 2017

LA IATROGÉNIE ET AUTRES SUBSTANCES

- Radiothérapie encéphalique ou de la base du crâne.
- Neurochirurgie / Traumatisme crânien
- Substances illicites (cocaïne)

LES RARES

Tumorales

- ++ Macroadénomes hypophysaires, craniopharyngiomes (compression)
- Processus infiltratifs (Sarcoïdose, Histiocytose, Hémochromatose) : IRM
- Métastases tumorales

Syndrome de Kallman (de Morsier)

- Hypogonadisme hypogonadotrope
- Anosmie (anomalie de migration de la placode olfactive)

MME A. PLURIEN

Ne voit plus ses règles depuis l'accouchement…
Si on parlait de l'hypophyse

AMÉNORRHÉE POST-PARTUM

> 3 mois si pas d'allaitement (3 mois après l'arrêt)

Retard simple ++ (/!\ grossesse)

/!\ Progestatifs au long cours

Si pas de grossesse : test aux progestatifs

- Si négatif : /!\ Synéchies

SYNDROME DE SHEEHAN

Nécrose hypophysaire du post-partum suite à un collapsus vasculaire ?
Hypophysite auto-immune ?
Absence de montée laiteuse
Panhypopituitarisme
IRM : Grosse hypophyse en hypersignal (T1) ou selle turcique vide.

CAUSES ENDOCRINIENNES AUTRES

MME ANNE-SO PÉKA

- 27 ans, aimerait bien être enceinte !

CRITÈRES DIAGNOSTICS

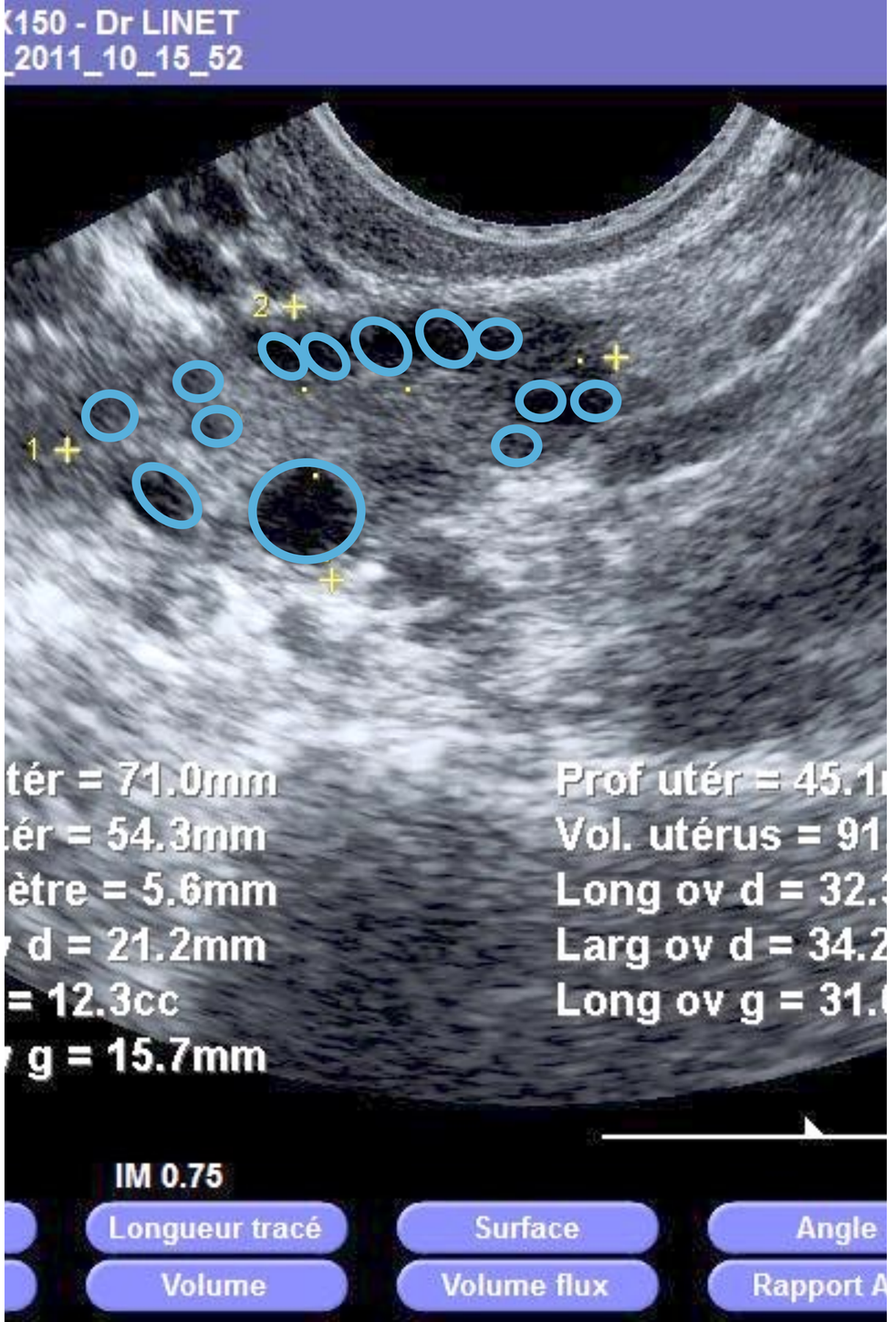
	1990 NIH	2003 Rotterdam	2009 AEPOSS
Critères	Tous	2 sur 3	Tous
Critère 1	Hyperandrogénie clinique ou bio	Hyperandrogénie clinique ou bio	Hyperandrogénie clinique ou bio
Critère 2	Oligo-anovulation	Oligo-anovulation	Dysfonction ovarienne*
Critère 3	-	SOPK échographique	-
Prévalence	6-8 %	15-25 %	10-15 %

* Oligo-anovulation ou ovaires polykystiques échographique

1. Setji TL. Am J Med 2014 – 2. ACOG Practice Bulletin n° 194 .Obstet Gynecol 2018. – 3. Teede HJ. Hum Reprod 2018

ECHOGRAPHIE [1]

- Volume de plus de 10 mL (sauf si follicule dominant > 10 mm).
  - Ou plus de 20 follicules/ovaire si sonde 8 MHz [Teede]
- Mais pas si moins de 8 ans après la ménarche [2]

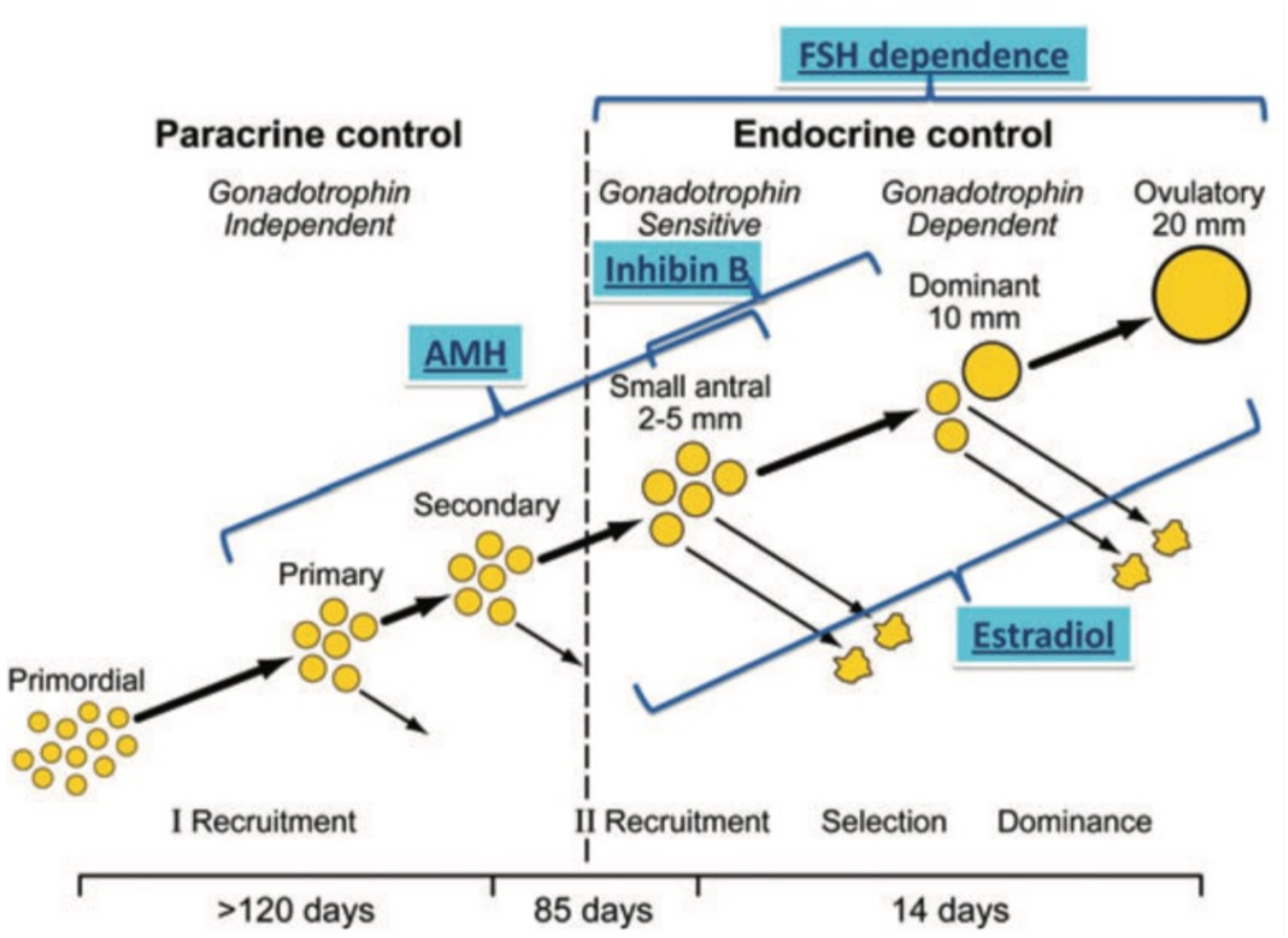


1. Rotterdam ESHRE/ASRM. Hum Reprod 2004 – 2. Teede HJ. Hum Reprod 2018

C'EST QUOI L'AMH ?

Meilleur marqueur attendu de la réserve ovarienne

Mais problématique technique en fonction des kits utilisés, du stockage des échantillons et des techniques de mesure [1]



[1] Broer SL. Hum Reprod Update 2014

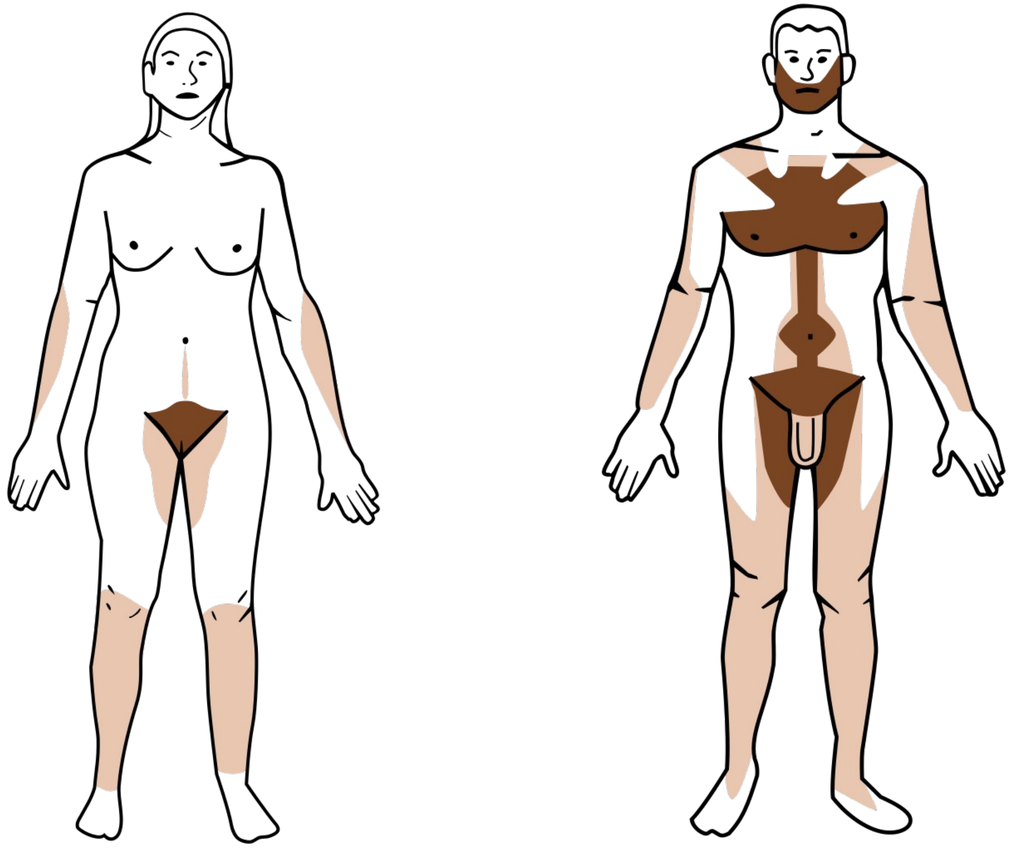
SOPK (2)

Biologie :

- AMH > 48 pmol/L et LH > 6 UI/L => 82,6 % des patientes SOPK [1]
- FSH < patientes contrôle [1]
- 50 % hyperandrogénie mais définition vague [2] (testostérone peu fiable).

[1] Homburg R. Hum Reprod 2013. [2] Setji TL. Am J Med 2014.

HIRSUTISME (1)



HIRSUTISME (2)

ACANTHOSIS (1)

ACANTHOSIS (2)

ACANTHOSIS (3)

PATHOGÉNIE

Imparfaitement connue [1]… Fréquence des pulses à GnRH plus fréquente [2]

- Le phénotype dépend de facteurs génétiques et environnementaux.
- Causes possibles : sécrétion anormale de gonadotrophine, résistance à l'insuline, facteurs ovariens

Par exemple :

- Prise de poids => ± ↗ hirsutisme et anovulatoire
- Oestroprogestatifs => ↘ hyperandrogénie

[1] Goodarzi MO. Nat Rev 2011. - [2] Waldstreicher J. J Clin Endocrinol Metab 1988.

FORMES DISSOCIÉES ET PIÈGES

Diagnostic difficile (formes dissociées très fréquentes)

- Echographie est une aide précieuse

/!\ aux faux OPK. Hyperplasie surrénalienne et Sd de Cushing dans 5 % des hyperandrogénies [1]

- Hyperplasie surrénalienne : /!\ si 17 OH Prog > 200 ng/dL
- Cushing de diagnostic plus difficile.

[1] Martin KA. J Clin Endocrinol Metab 2008.

EN CAS D'HYPERANDROGÉNIE

Eliminer les autres causes [1]

	Recherche	Normal	Nb
Testo totale	Tumeur sécrétante	< 200 ng/dL	
SDHEA	Tumeur sécrétante	± Faiblement élevé dans le SOPK	
17 OH Prog du matin	Hyperplasie surrénalienne	< 200 ng/dL	
Cortisolurie des 24 h	Sd de Cushing		± HTA, faciès, vergetures pourpres, peau fine..

Setji TL. Am J Med 2014.

CONSÉQUENCES POUR LA PATIENTE : SOP - CAM [1]

Sommeil

Ovulation

Psychosocial

-

Cosmétique

Aménorrhée

Métabolique

[1] d'après Setji TL. Am J Med 2014.

SOP CAM
OVULATION ET FERTILITÉ : DIAGNOSTIC

Expliquer que même si la fertilité est diminuée dans le SOPK, la patiente n'est pas stérile

- 32 % d'ovulation par cycle environ [1]

Expliquer les objectifs de fertilité (quand consulter…).

Risques obstétricaux : diabète gestationnel, prééclampsie, prématurité [2]

[1] Azziz R. J Clin Endocrinol Metab 2001. - [2] Ghazeeri GS. Acta Obstet Gynecol Scand 2012.

SOP CAM
OVULATION ET FERTILITÉ : SOLUTIONS

Si infertilité : consultation médecine de la reproduction pour éventuel traitement par citrate de clomiphène [1]

Metformine de rôle limité [2].

Place du Létrozole dans un avenir proche [3]

1. Kousta E. Hum Reprod Update 1997 – 2. Tang T. Cochrane Database Syst Rev 2012. – 3. Teede HJ Hum Reprod 2018

SOP CAM COSMÉTIQUE : DIAGNOSTIC

Score de Ferriman-Gallwey

- Hirsutisme dans 75 % des SOPK [1]

Evaluer l'acné, l'alopécie

Biologie des androgènes si hirsutisme incertain ou symptômes atypiques.

[1] Azziz R. J Clin Endocrinol Metab 2004.

SCORE DE FERRIMAN ET GALLWAY

Schéma	Stade	Définition
	1	Quelques poils sur le bord externe
	2	Une petite moustache sur le bord externe
	3	Une moustache s'étendant sur la moitié externe
	4	Une moustache s'étendant jusqu'à la ligne médiane

Lèvre supérieure. Stade = points

Menton, poitrine, partie supérieure dos, inférieure dos, supérieure abdomen, inférieure…

PUIS SUR LES 8 AUTRES PARTIES DU CORPS

RÉSULTATS

VALEUR DU SCORE	INTERPRÉTATION
< 8	Normal
8 à 16	Hirsutisme léger
17 à 25	Hirsutisme modéré
> 25	Hirustisme sévère*

* Une cause organique est suspectée et les bilans biologiques sont nécessaires

SOP CAM
AMÉNORRHÉE : DIAGNOSTIC

Questions à propos du cycle menstruel et de la longueur des cycles.

Nombre de mensturations sur les 12 derniers mois.

/!\ Risque de cancer de l'endomètre x 2,7 [1]

- Mais pas de surveillance spécifique recommandée [2]
- Si pas de progestatif, les menstruations doivent arriver tous les 3 mois pour limiter le risque.

[1] Chittenden BG. Reprod Biomed Online. 2009. - [2] Legro R. J Clin Endocrinol Metab. 2013.

SOP CAM AMÉNORRHÉE : SOLUTIONS

Si aménorrhée > 3 mois prise en charge classique (HCG, test progestatif…)

Si problématique de spanioménorrhée :

- Besoin de contraception : oestroprogestatifs oraux, Nuvaring, Evra-Patch
- Pas besoin de contraception : progestatifs cycliques, metformine.

Si problématique menstruation abondante : microprogestatifs, Mirena.

SOP CAM MÉTABOLIQUE : DIAGNOSTIC

HGPO 75 g sur 12 h avec prélèvement à 0 et 120 minutes.

Bilan lipidique à jeun : Cholestérol total ± LDLc ± HDLc, Triglycérides.

Bilan hépatique : si autres facteurs de risque de stéatose hépatique (syndrome métabolique).

SOP CAM
MÉTABOLIQUE : DIABÈTE ET OBÉSITÉ

Obésité très différente en fonction du contexte [1] :

- Patientes suivies pour SOPK = 63,7 %
- Patientes de population générale ayant des critères de SOPK (NIH 1990) = 28 %
- Patientes sans critères de SOPK = 28 %

Diabète différent du contexte [2]

- Obèses : 10 % de diabétiques à l'âge de 40 ans
- Minces : 1,5 % de diabète

[1] Eseh U. J Clin Endocrinol Metab 2013 - [2] Legro RS. J Clin Endocrinol Metab 1999.

Critère	Définition
Obésité centrale	Circonférence taille ≥ 80 cm (90 si japonaise) + 2 critères suivants
Triglycérides	≥ 1,5 g/L
HDL cholestérol	< 0,5 g/L
Tension artérielle	Systole ≥ 130 mmHg ou Diastole ≥ 85 mmHg ou HTA traitée
Glycémie à jeun	> 1 g/L (HGPO recommandée mais non obligatoire)

[1] Alberti KG. Diabet Med 2006.

SOP CAM
MÉTABOLIQUE : LE RESTE

Syndrome métabolique plus fréquent résultats très variables [1].

Dyslipidémie 2 fois plus fréquente [2]

Stéatose hépatique plus fréquente : 15-55 % [3]

Pathologie cardiovasculaire plus discutée [4]

[1] Glueck CJ. Metabolism 2003. - [2] Lo JC. J Clin Endocrinol Metab. - [3] Setji TS. J Clin Endocrinol Metab 2006. - [4] Setji TL. Am J Med 2014.

CAUSES ENDOCRINIENNES AUTRES

Epiphénomènes de pathologies endocriniennes autres :
Hypothyroïdie : rare, régressif avec le traitement
Hypercorticisme : si corticoïdes au long cours => Estroprogestatifs

LES CAS RARES

HYPERANDROGÉNIE ORGANIQUE SURRÉNALIENNE

Dépistage à la naissance (Guthrie)

Déficit en 21 OH (CYP21A2) :

- 1 cas/16000… le plus fréquent.
- Aménorrhée secondaire à atrophie endométriale voire déficit gonadotrope (rétrocontrôle progestérone)
- Formes à révélation tardives
- 17 OH Prog > 2 ng en phase folliculaire précoce

Déficit en 11 OH (CYP11B1, CYP11A1).

- Révélation précoce

HYPERPLASIE CONGÉNITALE DES SURRÉNALES

Figure 1

C.L.: A 46,XX CAH Patient Raised as a Male

Reprinted with permission from R. Blizzard, MD.

MUTATIONS ENZYMES

Mutations enzymes de la stéroïdogenèse : absence de production d'E2

- Impubérisme si complet

Mutation du gène CYP17 : effondrement DHEA, SDHEA, androstène-dione

- Déficit en 17α OHase : hypersécrétion de DOC (HTA, hK)
- Déficit en 17-20 lyase : absence de production d'androgènes (surrénales + ovaires). Déficit en estrogènes

Mutation gène CYP19 : déficit complet en aromatase => Virilisation maternelle pendant la grossesse, pseudohermaphrodisme, absence de soudure des cartilages de conjugaison, gros ovaires kystiques

HYPERPLASIE LIPOÏDIQUE DES SURRÉNALES

Mutation de la protéine StAR

- Transfert cholestérol vers Mt

Mortelle si pas de traitement précoce par gluco + mineralocorticoïdes

Puberté normale

- mais pas de stéroïdogenèse ovarienne suffisante pour des menstruations

MUTATIONS INACTIVATRICES DES RÉCEPTEURS

Mutations des récepteurs à la FSH : Rarissime.

Mutations des récepteurs à la LH : Rarissimes.
Phénotype féminin même si XY. Testostérone effondrée.
Aménorrhée primaire si XX.

HYPERANDROGÉNIE ORGANIQUE OVARIENNE

Testostérone > 1,5 ng/mL => /!\ tumeur ovarienne ou surrénalienne

IRM pour le diagnostic

Rares +++ : hyperthécose, arrhénoblastome pouvant ne pas être vus à l'imagerie

- => cathétérisme des veines ovariennes…

AUTRES CAUSES HORMONALES

Epiphénomènes

- Insuffisance surrénalienne
- Syndrome de Cushing (hypercortiscisme)
- Diabète non contrôlé
- Pathologie thyroïdienne sévère

1. Klein DA. Am Fam Physician 2019

CAUSES NON GYNÉCOLOGIQUES ET NON HORMONALES

- Ne pas se faire avoir si…
  - Maladie coeliaque (gluten)
  - Maladie inflammatoire digestive (Crohn, RCH)
  - Autre pathologie chronique…

1. Klein DA. Am Fam Physician 2019

CAUSES FRÉQUENTES

1. Grossesse
2. Hypothalamique fonctionnelle
3. Hyperprolactinémie
4. SOPK
5. Insuffisance ovarienne

MME JENNY RAIGLENI-SAIN

Et faire le tri dans tout ce fatras

ENTRETIEN

Rechercher	Etiologie possible
Chimiothérapie,irradiation	Déficience structure spécifique (cérébrale, ovarienne)
ATCD fam ménarche précoce ou tardive	Retard pubertaire simple
Galactorrhée	Tumeur hypophysaire
Hirsutisme, acné	Hyperandrogénie, SOPK, tumeur ovarienne ou surrénalienne, hyperplasie cong. surrénales, syndrome de Cushing.
Médications (opioïdes), drogues	Associations multiples (/!\ prolactine)
Perte de l'odorat	Syndrome de Kallman de Morsier
Ménarche ou cycles avant	Aménorrhée secondaire
Activité sexuelle	Grossesse
Céphalées importantes, changements vision	Tumeur SNC, syndrome selle turcique vide
Intolérance température, palpitation, diarrhées, constipation, tremblements, dépression, changements cutanés	Pathologie thyroïdienne
Symptômes vasomoteurs	Insuffisance ovarienne, ménopause
Perte de poids, exercice physique intensif, troubles nutritionnels, détresse psychosociale, régime	Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle.

1. Klein DA. Am Fam Physician 2019

A L'EXAMEN

Rechercher	Etiologie possible
Examen thyroïdien anormal	Trouble thyroïdien
Acanthosis nigricans, acrochordons	Hyperinsulinémie (SOPK)
Taille, courbe croissance	Associations multiples, syndrome de Turner, retard pubertaire simple.
IMC	Elevé : SOPK Basse : Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle.
Bradycardie	Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle.
Développement normal des seins	Présence d'estrogène circulant (possible si absence cependant)
Syndrome dysmorphique évocateur (pterygium colli…)	Syndrome de Turner
Calvitie masculine, hypertrichose, acné	HyperandroG, SOPK, tumeur ov/surrénalienne, hyperplasie cong. sur. Sd Cushing
Ex. pelvien : pas d'utérus ou anomalie	Agénésie Müllerienne, syndrome insensibilité aux androgènes
Ex. pelvien : hypertrophie clitoridienne	Tumeur androgénique sécrétante, hyperplasie cong. Surrén., déficit 5alpha réductase
Ex. Pelvien : septum transverse, hymen non perforé	Anomalie tractus génital.
Ex pelvien : muqueuses fines, rouges	Déficit androgénique
Développement anormal caractères sexuels secondaires	Syndrome de Turner, retard pubertaire simple, causes rares
Vergetures, bosse de bison, obésité centrale, HTA	Syndrome de Cushing

1. Klein DA. Am Fam Physician 2019

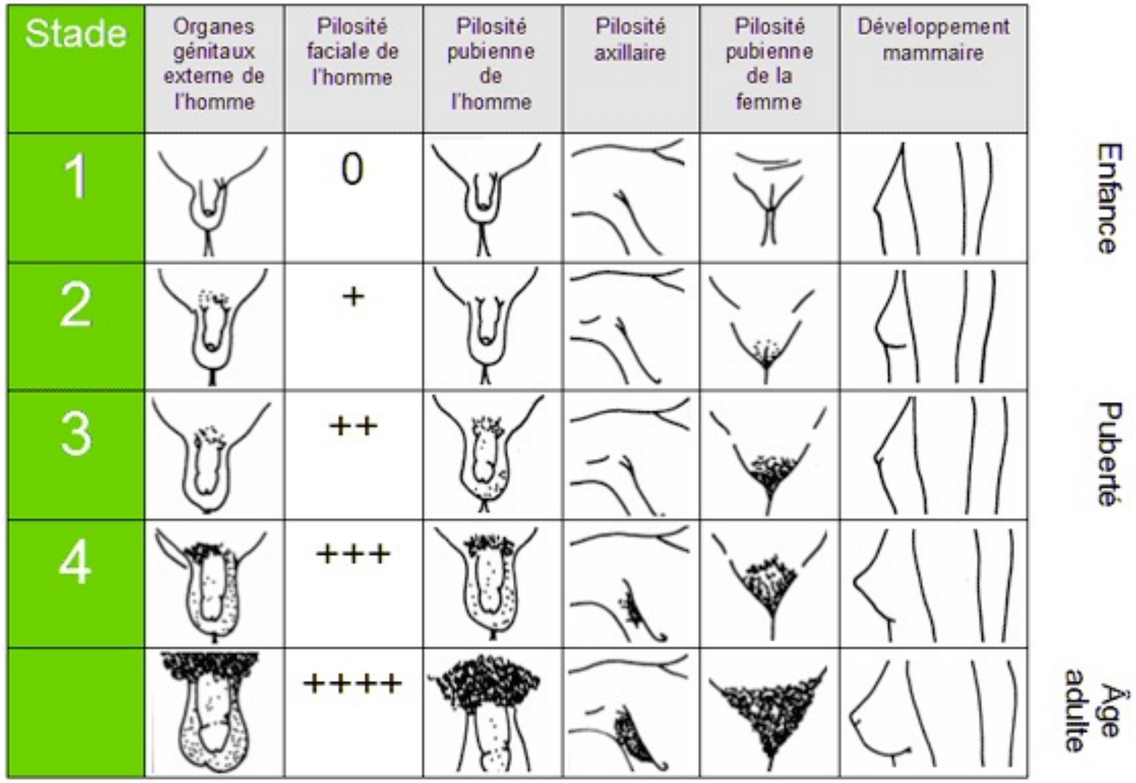
AMÉNORRHÉE PRIMAIRE

Fort risque de cause congénitale ou génétique…

EXAMEN CLINIQUE

Si impubérisme => FSH, LH

- Déficit gonadotrope => rechercher anosmie (Kallmann)
- Pas de déficit => rechercher Turner



Stade	Organes génitaux externe de l'homme	Pilosité faciale de l'homme	Pilosité pubienne de l'homme	Pilosité axillaire	Pilosité pubienne de la femme	Développement mammaire
1		0				
2		+				
3		++				
4		+++				
		++++				

Développement pubertaire

EXAMEN CLINIQUE

Développement normal

- /!\ GROSSESSE +++
- Agénésie utérine ?
- Sinon : idem secondaire

EXAMEN GYNÉCOLOGIQUE

- Perméabilité des voies génitales
- Ambiguité des OGE
  - Dysgénésie gonadique
  - Hyperplasie congénitale des surrénales
  - Anomalie biosynthèse / sensibilité aux androgènes

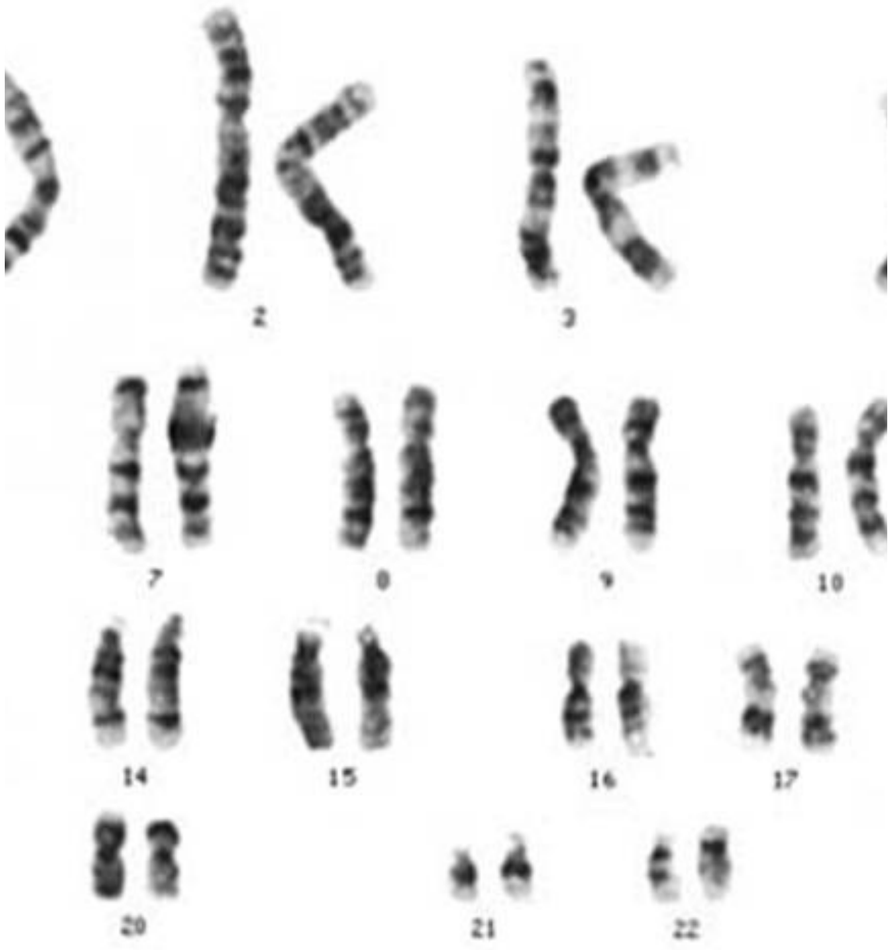
ECHOGRAPHIE

Présence d'un utérus

- Si absence : rechercher du tissu testiculaire dans les canaux inguinaux
- ± AMH pour rechercher la présence d'une gonade masculine non dysgénétique

CARYOTYPE

Au mieux aidé de technique à haute résolution ou hybridation in situ pour la recherche de grosses délétions du X



MME JEANNE HÉPLU

Fort risque de pathologie acquise…
sauf si anovulation chronique depuis
la puberté

A L'ENTRETIEN

- Rapport sexuel fécondant ? Contraception ?
- Prise médicamenteuse (neuroleptiques, macroprogestatifs, corticothérapie, chimio…)
- Maladies chroniques, état nutritionnel
- ATCD gynéco-obstétricaux, douleurs pelviennes cycliques

A L'EXAMEN

Signes d'hyperandrogénie

- Séborrhée, acné, hirsutisme : OPK

Diminution libido, galactorrhée

- Peu sensible et peu spé pour HPRL

Signes de carence estrogéniques

- Troubles du climatère
- Sécheresse vaginale ± dyspareunie

OBLIGATOIRE…

ENQUÊTE NUTRITIONNELLE

EXAMEN GYNÉCOLOGIQUE

Etat des muqueuses, glaire cervicale

Col gravide, utérus globuleux…

TEST AUX PROGESTATIFS = TEST THÉRAPEUTIQUE

Appréciation de la sécrétion ovarienne en estradiol

- 10 jours
- Positif si règles apparaissent dans les 5 jours suivant l'arrêt.

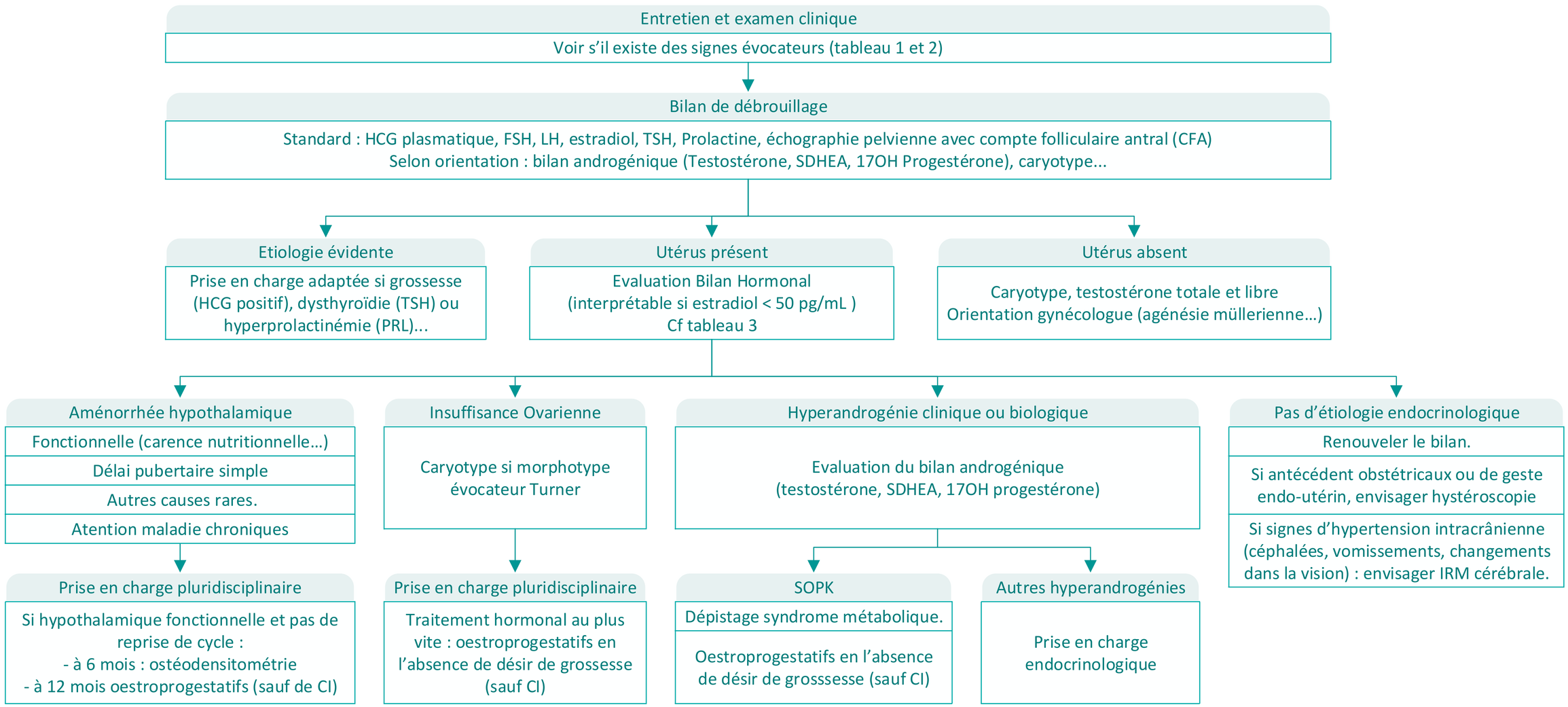
On peut s'aider de la courbe ménothermique.

BIOLOGIE

- HCG au moindre doute
- Prolactine dans de bonnes conditions
  - Pas de traumatisme veineux
  - Pas de stimulation mamelon ou exercice physique 30 minutes avant
- E2, FSH, LH
- AMH

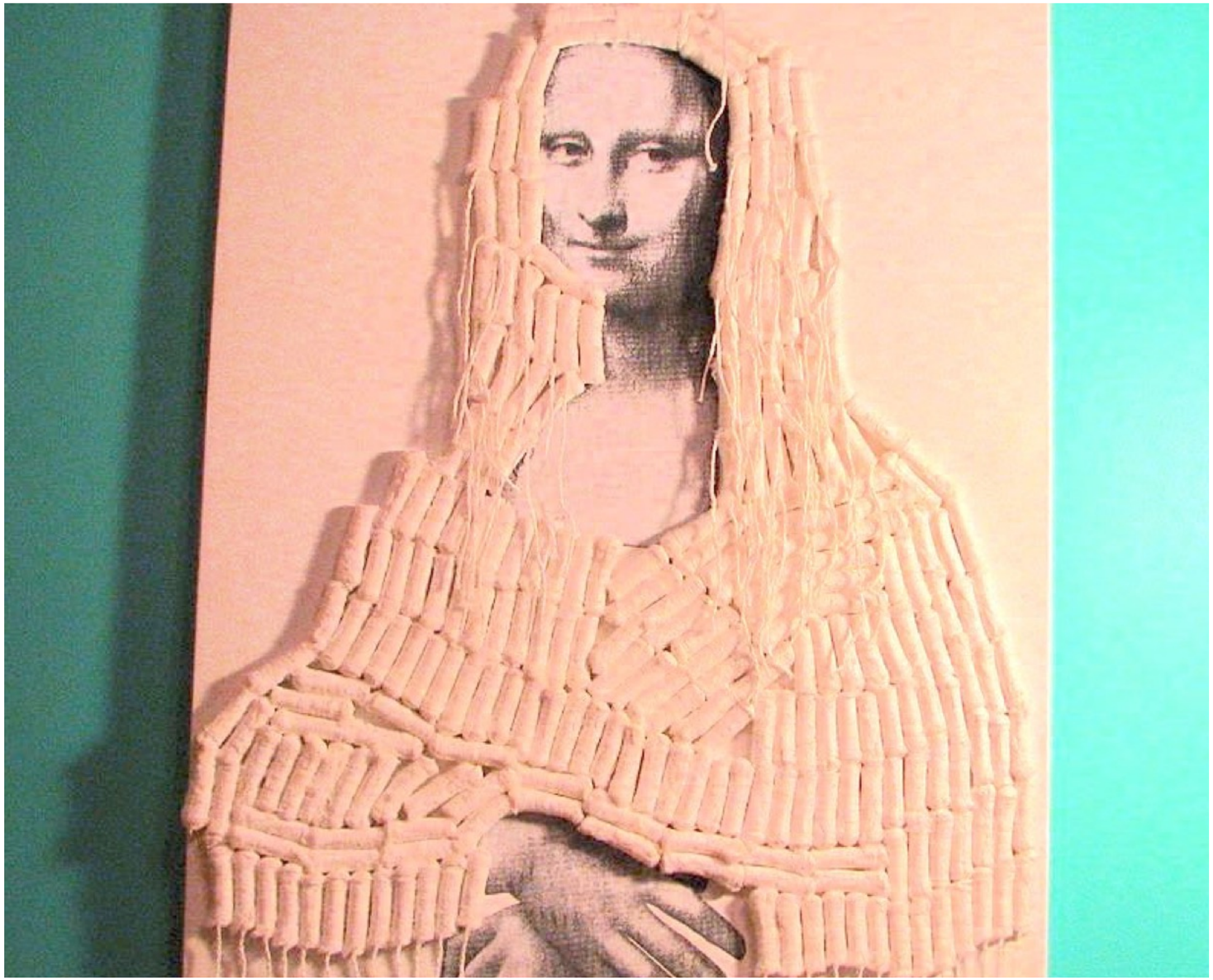
ECHOGRAPHIE

OPK ?


Entretien et examen clinique
Voir s'il existe des signes évocateurs (tableau 1 et 2)
Bilan de débrouillage
Standard : HCG plasmatique, FSH, LH, estradiol, TSH, Prolactine, échographie pelvienne avec compte folliculaire antral (CFA)
Selon orientation : bilan androgénique (Testostérone, SDHEA, 17OH Progestérone), caryotype...
Etiologie évidente
Prise en charge adaptée si grossesse (HCG positif), dysthyroïdie (TSH) ou hyperprolactinémie (PRL)...
Utérus présent
Evaluation Bilan Hormonal (interprétable si estradiol < 50 pg/mL)
Cf tableau 3
Utérus absent
Caryotype, testostérone totale et libre
Orientation gynécologue (agénésie müllerienne…)
Aménorrhée hypothalamique
Fonctionnelle (carence nutritionnelle…)
Délai pubertaire simple
Autres causes rares.
Atention maladie chroniques
Prise en charge pluridisciplinaire
Si hypothalamique fonctionnelle et pas de reprise de cycle :
- à 6 mois : ostéodensitométrie
- à 12 mois oestroprogestatifs (sauf de CI)
Insuffisance Ovarienne
Caryotype si morphotype évocateur Turner
Prise en charge pluridisciplinaire
Traitement hormonal au plus vite : oestroprogestatifs en l'absence de désir de grossesse (sauf CI)
Hyperandrogénie clinique ou biologique
Evaluation du bilan androgénique (testostérone, SDHEA, 17OH progestérone)
SOPK
Dépistage syndrome métabolique.
Oestroprogestatifs en l'absence de désir de grosssesse (sauf CI)
Autres hyperandrogénies
Prise en charge endocrinologique
Pas d'étiologie endocrinologique
Renouveler le bilan.
Si antécédent obstétricaux ou de geste endo-utérin, envisager hystéroscopie
Si signes d'hypertension intracrânienne (céphalées, vomissements, changements dans la vision) : envisager IRM cérébrale.

NE PLUS AVOIR PEUR DE L'AMÉNORRHÉE

A suivre…



Formagyn : les dosages hormonaux

Les hormones

	Descriptif simplifié	Principales Indications	Conditions prélèvement	Min indicatif (cf normes labo)	Max indicatif (cf normes labo)
HCG plasmatique	Hormone de grossesse placentaire	Aménorrhée, métrorragie	Pas de condition particulière	< 10 UI considéré comme négatif généralement	
Prolactine	Hormone hypophysaire ayant une action sur le cycle hypothalamique	Aménorrhée, galactorrhée, infertilité	Pas de traumatismes veineux, stimulation mamelonnaire, exercice physique important 30 min avant	3 ng/mL (63 mUI/L)	25 ng/ml (525 mUI/l)
Estradiol J3	Produite par la granulosa	Aménorrhée, infertilité, troubles du climatère	J2 - J5 pour la réserve ovarienne (idéalement J3)*	20 pg/mL	> 50-60 pg/mL est considéré comme élevé
FSH J3	Hypophysaire, stimule la granulosa	Idem estradiol	Idem estradiol	3 UI/L	≤ 7 est normale (10 UI/L pour certains)
LH J3	Hypophysaire, stimule la thèque interne	Idem estradiol	Idem estradiol	2,4 UI/L	6,6 UI/L
AMH (Hormone Anti-Müllerienne)	Horm. anti-mullerienne, folliculaire	Idem estradiol	Pas influencée par le cycle	2,5 ng/mL (dépend de l'âge)	6 ng/mL (dépend de l'âge)
Testostérone	Produite par la thèque interne	Hyperandrogénie, SOPK	Pas de condition particulière	0,10 µg/L (0,35 nmol/L)	0,61 µg/L (2,10 nmol/L)
17 OH Prog (17 hydroxy-progestérone)	Androgène surrénalien. Si hyperplasie congénitale surrénales +++	Hyperandrogénie clinique	idem estradiol (varie avec le cycle). A 8h du matin idéalement	0,3 ng/mL	1 ng/mL
SDHEA	Androgène surrénalien	Hyperandrogénie clinique	Pas de condition particulière	Fonction de l'âge	Fonction de l'âge

* 1er jour du cycle (J1) : matin des règles franches.

Principales pathologies

	HCG	Prolactine	Estradiol J3	FSH J3	LH J3	Rapport LH/FSH	AMH	Testo	17 OHP	SDHEA	TSH
Grossesse	↗↗	↗	↗↗	< 1 UI/L	< 1 UI/L	< 1	↘	↗	-	-	↘↘
Hyperprolactinémie	< 10	↗↗	± ↘	± ↘	± ↘	> 1	N	N	N	± ↗	± ↗
Hypothalamique fonctionnelle	< 10	± ↘	± ↘	± ↘	± ↘	≈ 1	↗	± ↘	N	N	± ↘
SOPK	< 10	± ↗	N	N	± ↗	> 1	± ↗	± ↗	N	± ↗	N
Insuffisance ov. débutante	≈ 6 UI	N	± ↘	↗	± ↗	< 1	↘	± ↘	N	N	N
Insuffisance ovarienne	≈ 11 UI	N	± ↘	> 25 UI/L	↗	< 1	↘↘	± ↘	N	N	N
Hyperplasie cong. surrénales	< 10	N	± ↘	N	N	> 1	N	↗	↗↗	± ↗	N

↗↗	Très augmenté	N	Normal	↘↘	Très diminué
↗	Augmenté	≈ 11 UI	Moyenne attendue	↘	Diminué
± ↗	Normal ou augmenté			± ↘	Normal ou diminué

T. Linet, C. Vinson et le collectif Formagyn D'après Gordon CM. J Clin Endocrinol Metab 2017, Königer A. Reprod Biol Endocrinol 2013, Lathi RB J Obstet Gunaecol Can 2014 - Version 2019.4