

Faculté de Médecine
Université Ferhat Abbas, Sétif 1

Module d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Cours A L'intention Des Etudiants De 5^{ème} Année De Médecine

HIRSUTISME

Dr. A. BOUKRI

Année 2022-2023

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES :

- Définir l'hirsutisme
- Enumérer les principales étiologies de l'hirsutisme
- Décrire les principes de prise en charge

PLAN :

- I. INTRODUCTION
- II. DEFINITION
- III. RAPPEL
- IV. PHYSIOPATHOLOGIE
- V. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE
- VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE
- VII. CONCLUSION

1. INTRODUCTION

- L'hirsutisme est un motif fréquent de consultation en endocrinologie, en gynécologie et en dermatologie.
- Il peut toucher jusqu'à 8 % des femmes en âge de procréer.
- Ce symptôme ne doit jamais être négligé ou banalisé et mérite une enquête étiologique rigoureuse, à la recherche de l'affection responsable.

2. DÉFINITION

- L'hirsutisme est défini comme le développement excessif de la pilosité dans des territoires anatomiques qui en sont normalement dépourvus chez la femme : visage, thorax, ligne blanche, régions fessière et intergénito-crurale.
- Il est à distinguer de l'hypertrichose, définie comme le développement excessif de la pilosité dans des zones qui en sont normalement pourvues chez la femme et qui ne sont pas androgéno-dépendantes, parfois secondaire à des prises médicamenteuses (glucocorticoïdes ou ciclosporine).

3. RAPPEL

- Le cycle pileux se découpe en trois phases :
 1. L'anagène est la phase de croissance du poil, qui dure 2 à 6 ans pour les cheveux, 3 à 6 mois pour le corps ;
 2. Le catagène, phase de régression du follicule pileux, qui dure 2 à 4 semaines pour les cheveux et la pilosité du corps ;
 3. Le télogène, phase de repos durant 3 à 4 mois.

4. PHYSIOPATHOLOGIE

- L'hirsutisme est un phénomène androgéno-dépendant.
- La peau possède, d'une part, un récepteur aux androgènes (RA) et, d'autre part, les enzymes capables de convertir les précurseurs de la testostérone (déhydroépiandrostérone (DHEA) et Δ -4 androstènedione) en testostérone et de métaboliser ce dernier en un androgène plus actif, la dihydrotestostérone (DHT). Cette dernière étape fait intervenir la 5-alpha-réductase présente dans la peau et le follicule pileux.
- Les androgènes exercent un effet indirect sur le follicule pileux, celui-ci étant dépourvu de RA.
- La DHT a plusieurs actions sur le poil :
 - Augmentation de la production de sébum par la glande sébacée qui est riche en RA,
 - Différenciation terminale du poil, irréversible,
 - Prolongation de la phase anagène du poil.
- La présence et l'importance de l'hirsutisme résultent d'une interaction entre la concentration d'androgènes et la sensibilité du follicule pileux aux androgènes.
- Ainsi, il n'existe pas de corrélation stricte entre les taux d'androgènes circulants et le degré d'hirsutisme.

5. DÉMARCHÉ DIAGNOSTIQUE

5.1. Interrogatoire

- Préciser l'ancienneté de l'hirsutisme, son apparition par rapport à l'installation de la puberté, une installation péripubertaire étant en faveur d'un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou d'un déficit enzymatique surrénalien, alors qu'un hirsutisme récent doit alerter sur l'existence d'une pathologie tumorale.
- L'histoire des cycles menstruels doit être détaillée, en particulier leur régularité, la présence d'épisode de spanioménorrhée ou d'aménorrhée ou d'une infertilité.

- L'enquête familiale recherche des antécédents de consanguinité, d'hirsutisme et d'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS).

-Rechercher une prise médicamenteuse pouvant être responsable de l'hirsutisme.

5.2. Examen clinique

-La sévérité de l'hirsutisme est classiquement évaluée par le score modifié de Ferriman-Gallwey, où à chacune des neuf régions androgéno-sensibles est assignée une cotation de 0 à 4. Un score supérieur à 8 définit l'hirsutisme.



-L'évaluation de ce score est néanmoins subjective et semi-quantitative. En outre, il peut être pris en défaut chez les patientes blondes ou récemment épilées.

- Les autres signes cliniques de l'hyperandrogénie sont l'acné, la séborrhée et des signes de virilisation (hirsutisme > 15/score de Ferriman-Gallwey, alopecie masculine, hypertrophie musculaire et clitoridienne, atrophie mammaire, changement de la voix et du comportement sexuel, aménorrhée)

- L'acné prise isolément est un symptôme banal, surtout chez l'adolescente et la jeune femme. Il témoigne d'une hyperandrogénie lorsqu'il est inflammatoire, sévère, à topographie masculine et touche au moins deux sites différents.

- Chercher des signes en faveur d'une étiologie : un syndrome de Cushing, syndrome métabolique (acanthosis nigricans++) qui oriente vers un SOPK.

5.3. Évaluation hormonale

-Elle est indispensable si l'hirsutisme s'associe à des troubles du cycle menstruel.

-En présence de cycles menstruels, les examens doivent être pratiqués au troisième jour du cycle ;

-Chez une femme en aménorrhée, les examens peuvent être pratiqués soit indifféremment, soit entre trois et cinq jours après une hémorragie de privation induite par un progestatif.

5.3.1. Dosages de première intention :

5.3.1.1. Testostérone totale et libre

-La testostérone est le principal androgène actif circulant, dont les taux varient peu au cours du cycle.

-Dans certaines situations physiologiques ou pathologiques le taux de la testostérone totale ne reflète pas réellement l'augmentation ou la diminution de sa propre production à cause de la modification de la concentration de sa protéine porteuse, la sex hormone binding globulin (SHBG).

| ↑ SHBG | ↓ SHBG |
|------------------------|---------------------|
| Eostrogènes /SERM | Androgènes |
| Hormones thyroïdiennes | Obésité |
| Stress prolongé | ↑ GH et/ou de ↑ PRL |
| Veillessemet | Progestérone |
| Kc de la prostate | Glucocorticoïdes |
| Dysfonction hépatique | |

-Le dosage de la testostérone libre est inutile du fait de son manque de précision et de standardisation.

-La mesure de la SHBG plasmatique permet de calculer l'index de testostérone libre (FAI = $T/SHBG \times 100$)

5.3.1.2. Dosage de la $\Delta 4$ -androstènedione

Son élévation s'observe dans le SOPK et en cas de déficit 21-hydroxylase.

5.3.1.3. Dosage de la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP)

-A la recherche d'une HCS par déficit en 21-hydroxylase

-Dosage plasmatique de la 17-OHP, en début de phase folliculaire, le matin entre 8 et 10 h, à distance de la prise de corticoïdes, de base et après test au Synacthène® immédiat.

5.3.2. Dosages de deuxième intention

-Lorsque le taux de testostérone totale est très élevé (> 2 fois la normale), en l'absence d'élévation de la SHBG, la présence d'une tumeur surrénalienne ou ovarienne doit être évoquée.

-Sulfate de déhydroépiandrostènedione [SDHEA]

-Cortisol libre urinaire des 24 heures,

-Imagerie surrénalienne, voire imagerie par résonance magnétique [IRM] pelvienne.

-Dosage de LH, FSH, estradiol, prolactine et TSH

6. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

6.1. Hirsutisme d'origine médicamenteuse : androgènes, anabolisants

6.2. Hirsutisme d'origine surrénalienne

6.2.1. Syndrome des ovaires polykystiques (80 à 90 %)

-C'est une pathologie courante.

-C'est la principale cause d'anovulation, de troubles des règles et d'infertilité de la femme.

-Il reste un diagnostic d'exclusion.

-Sur le plan clinique, l'histoire associe, depuis la puberté, des irrégularités menstruelles suivies d'aménorrhée avec acné et hirsutisme ;

-Le surpoids est présent dans 50 % des cas. L'insulinorésistance est présente dans 50 % des cas dont l'acanthosis nigricans, qui témoigne d'une résistance importante à l'insuline péjorative au plan du pronostic métabolique (risque de diabète gestationnel et de diabète de type 2 : dépistage systématique).

- D'après les critères de Rotterdam établis en 2002, la présence de deux éléments parmi les trois suivants, est suffisante pour établir le diagnostic de SOPK :

1. Hyperandrogénie clinique (séborrhée, acné, hirsutisme) ou hyperandrogénie biologique (testostérone élevée) ;

2. Oligo-/anovulation chronique ;

3. Hypertrophie ovarienne à l'échographie endovaginale (volume supérieur à 10 ml), multifolliculaire (plus de 20 follicules antraux par ovaire (CFA > 20/ovaire) avec les nouveaux appareils d'échographie

-Sur le plan hormonal :

- Absence de pic cyclique de luteinizing hormone (LH) et souvent élevée
- Absence de sécrétion de progestérone.
- La follicle stimulating hormone (FSH) est normale.
- Testostérone totale normale ou un peu augmentée
- L'estradiol (E2) est normal pour une phase folliculaire précoce mais ne varie pas au cours du cycle ainsi l'imprégnation œstrogénique est suffisante, d'où la réponse positive au test aux progestatifs.

6.2.2. Tumeurs virilisantes de l'ovaire (0,2 %)

-Elles se révèlent par un hirsutisme avec une virilisation d'apparition récente, associé à une aménorrhée.

-L'androgène sécrété préférentiellement est la testostérone à deux fois la limite supérieure de la normale.

-En l'absence d'imagerie (échographie ou IRM pelvienne) montrant clairement une tumeur ovarienne, un cathétérisme simultané des veines ovariennes doit être réalisé. Des prélèvements sélectifs permettant le dosage de la testostérone, la $\Delta 4$ -androstènedione et l'estradiol permettent de mettre en évidence une sécrétion bilatérale en cas d'hyperthécose ovarienne ou de SOPK (principaux diagnostics différentiels) et unilatérale en cas de tumeur.

-Sur le plan histologique, il s'agit principalement d'arrhénoblastomes (avec des proportions variables de cellules de Leydig et de Sertoli ou des cellules de Leydig pures) et les tumeurs à cellules lipidiques (tumeurs à cellules stéroïdiennes).

6.2.3. Hyperthécose ovarienne

-Forme sévère de syndrome des ovaires polykystiques, par hyperplasie majeure du stroma et de la thèque associée à la présence d'îlots de cellules thécales lutéinisées dans le stroma.

6.3. Hirsutismes d'origine surrénalienne :

6.3.1. Hyperplasie congénitale des surrénales

-Le plus fréquent est le déficit en 21-hydroxylase (2 à 4 %) à révélation tardive (forme non classique)

-C'est une maladie autosomique récessive fréquente.

-Elle peut se manifester en période prépubertaire, par une pubarche précoce, ou en période péri- ou postpubertaire par un hirsutisme et/ou des troubles des règles.

- L'augmentation de la 17-hydroxyprogestérone au-delà de 10 ng/ml après Synacthène® évoque le diagnostic.

-Le diagnostic sera confirmé au plan génétique par le séquençage du gène codant la 21-hydroxylase (CYP21A2), ce qui est essentiel pour le conseil génétique de cette maladie.

6.3.2. Tumeurs virilisantes de la corticosurrénale

-Elles se révèlent par un hirsutisme et un syndrome de virilisation d'apparition récente et de progression rapide, associé à des troubles du cycle menstruel et parfois un hypercorticisme.

-Testostérone plasmatique supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale. Cette élévation de la concentration plasmatique de testostérone peut être le résultat d'une sécrétion directe de ce stéroïde par la tumeur ou, plus fréquemment, d'une conversion périphérique des précurseurs de la testostérone sécrétés en excès.

-Le diagnostic est facilement confirmé par un scanner des surrénales.

6.3.3. Syndrome de Cushing

-En dehors des tumeurs corticosurrénales, un syndrome de Cushing adrenocorticotrophique hormone (ACTH)-dépendant peut entraîner un hirsutisme en plus de l'hypercorticisme, du fait du caractère stimulant de l'ACTH sur la zone réticulée qui peut provoquer une sécrétion d'androgènes excessive.

6.4. Hirsutisme idiopathique

- Un diagnostic d'élimination
- Il se définit par une fonction ovarienne strictement normale et l'absence d'hyperandrogénie biologique.
- L'hirsutisme est isolé et ancien, préexistant à la puberté mais souvent aggravé par celle-ci.
- On retrouve fréquemment des antécédents familiaux et une origine ethnique.
- La physiopathologie présumée serait une augmentation de l'activité de la 5-réductase au niveau cutané, activant ainsi la conversion locale de la testostérone en DHT. Cela correspondrait à une hypersensibilité cutanée aux androgènes

7. TRAITEMENT

7.1. Principe

- La croissance du poil est un phénomène cyclique lent, nécessitant d'évaluer l'efficacité des traitements sur plusieurs mois, et d'utiliser en parallèle des traitements symptomatiques.
- Soit bloquer la production des androgènes ovariens ou surrénaliens
- Soit bloquer leurs actions périphériques, qu'on associe à des traitements locaux.

7.2. Moyens

7.2.1. Traitement étiologique

- Arrêt de la prise des androgènes ou des anabolisants
- Mesures hygiéno-diététiques +++/SOPK
- Exérèse de la tumeur surrénalienne/hypophysaire
- Substitution de l'insuffisance surrénalienne (HCS)/forme classique si signes d'insuffisance surrénalienne
- Exérèse de la tumeur ovarienne

7.2.2. Médicaments

7.2.2.1. Contraception œstroprogestative

- L'œstrogène exerce un double blocage hypothalamique et hypophysaire des gonadotrophines et le progestatif assure également un effet antigonadotrope hypothalamique et possiblement hypophysaire.
- Les taux de LH sont supprimés, ce qui induit une diminution de la production d'androgènes par la thèque.
- Les taux de SHBG sont augmentés, ce qui réduit la fraction libre des androgènes circulants.
- Le progestatif a un degré d'activité androgénique ou antiandrogénique variable.
- Traitement de première intention de l'hirsutisme modéré de la femme non ménopausée, en débutant comme pour toute contraception par une contraception œstroprogestative de deuxième génération.

7.2.2.2. Acétate de cyprotérone (CPA)

- Un progestatif puissant qui induit une baisse des concentrations plasmatiques de testostérone et de $\Delta 4$ -androstènedione par inhibition de la LH.
- Il bloque également les effets périphériques des androgènes en inhibant leur liaison à leur récepteur.
- Vue son effet antigonadotrope, expose à des signes désagréables de carence œstrogénique, la prescription concomitante d'un œstrogène est indispensable.
- Le CPA associé à un œstrogène est le traitement de première intention de l'hirsutisme modéré à sévère de la femme non ménopausée.

7.2.2.3. La spironolactone

- Antihypertenseur utilisée dans cette indication aux États-Unis hors AMM.
- Effets indésirables rares : polydipsie, polyurie, nausées, céphalées, asthénie, gastrite, spotting, ...
- Sous couvert d'une contraception, il est intéressant, notamment, chez les patientes hypertendues.
- Il peut être proposé en cas d'effets indésirables ou de contre-indication du CPA dans l'hirsutisme modéré à sévère.

7.2.3. Traitements locaux

➤ L'épilation électrique (électrolyse)

-Consiste à insérer une aiguille dans le follicule pileux puis d'y déclencher une décharge électrique qui détruit le bulbe germinatif.

-Ce traitement est efficace mais fastidieux, douloureux, coûteux et donc réservé au traitement de l'hirsutisme du visage.

➤ **Le traitement par photothermolyse (laser alexandrite, neodymium-doped yttrium aluminum garnet [Nd-YAG], et lasers ruby ou d'autres sources type lumière intense pulsée [IPL])**

-L'énergie suit le poil pigmenté et détruit les cellules papillaires du derme.

-Son utilisation est efficace en cas de peau claire et de poils foncés.

-Des effets indésirables à type de rougeur, d'hyper- ou d'hypopigmentation sont possibles.

-Plusieurs séances sont habituellement nécessaires, habituellement de plus en plus espacées.

➤ **L'eflornithine (Vaniqa®)**

-C'est un topique ralentissant la croissance du poil (inhibiteur réversible de la L-ornithine décarboxylase, enzyme essentielle à la synthèse des polyamines et à la division cellulaire, modulée par les androgènes et nécessaire à la croissance du poil). Il n'enlève pas les poils existants mais ralentit et prévient la repousse.

-L'effet est observable après deux mois d'utilisation mais il est réversible deux mois après son arrêt.

-Son efficacité est établie pour le visage.

-Les effets indésirables sont modérés (irritation, érythème, etc.) et rares.

8. CONCLUSION

-L'hirsutisme est un symptôme fréquent, chronique et parfois invalidant.

-Le bilan étiologique est indispensable, afin de ne pas méconnaître une pathologie tumorale ou génétique.

-Sa prise en charge s'est améliorée avec l'utilisation conjointe de traitements médicamenteux et locaux.

Faculté de Médecine
Université Ferhat Abbas, Sétif 1

Module d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques
TD A L'intention Des Etudiants De 5^{ème} Année De Médecine

CAT DEVANT UNE AMENORRHEE

Dr. A. BOUKRI

Année 2022-2023

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES :

- Définir une aménorrhée primaire et secondaire
- Enumérer les principales étiologies d'une aménorrhée primaire et secondaire
- Définir les principes de prise en charge

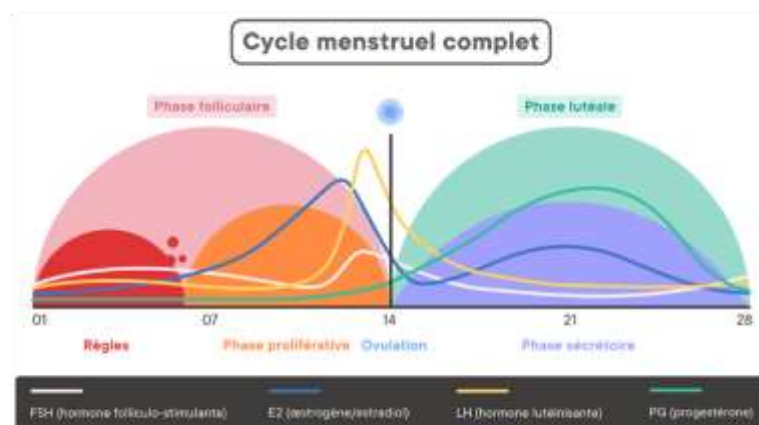
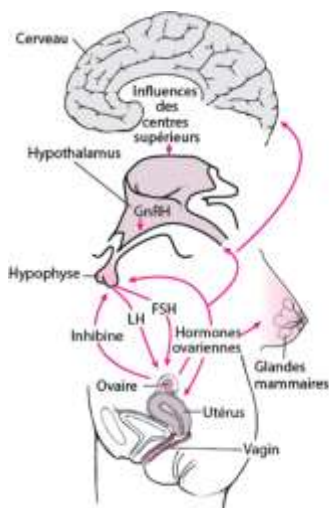
PLAN :

- I. Introduction
- II. Rappel
- III. Conduite Diagnostique
- IV. Étiologie Des Aménorrhées
- V. Traitement
- VI. Conclusion

1. INTRODUCTION-DEFINITION

- L'existence de cycles menstruels réguliers témoigne du bon fonctionnement global de l'axe gonadotrope et de l'intégrité utérine.
- L'absence de règles est physiologique pendant la grossesse, la lactation et la ménopause.
- Toute interruption du cycle menstruel au-delà d'un mois, même après arrêt d'une contraception orale, est anormale et justifie une enquête étiologique.
- L'aménorrhée est un motif fréquent de consultation.
- Elle est définie par l'absence de cycle menstruel chez la fille après l'âge de 16 ans avec ou sans développement pubertaire (aménorrhée primaire) ou par son interruption chez une femme préalablement réglée pendant plus de 3 mois (aménorrhée secondaire).
- La distinction entre aménorrhées primaire et secondaire est artificielle puisque leurs causes sont en partie communes. Les premières relèvent surtout de causes chromosomiques et génétiques, les secondes de causes acquises.
- L'aménorrhée peut être précédée d'irrégularités menstruelles (oligo-/spanioménorrhée) dont la valeur sémiologique est similaire et l'enquête étiologique identique.
- L'exploration d'une aménorrhée conduit nécessairement à la découverte de pathologies.
- Un traitement œstroprogestatif sans exploration préalable est toujours illégitime.
- Après une exploration orientée, un traitement étiologique sera instauré ou, à défaut, une substitution de l'insuffisance hormonale.

2. RAPPEL



3. CONDUITE DIAGNOSTIQUE

3.1. Interrogatoire

- Rechercher une grossesse (adolescentes +++);
- Rechercher l'histoire gynécologique et obstétricale pour dater l'ancienneté de l'aménorrhée;
- Rechercher l'existence, dans la famille, d'autres individus atteints de retard pubertaire ou d'aménorrhée, d'hypogonadisme ou d'infertilité à la recherche d'une cause chromosomique ou génétique.
- Rechercher une carence nutritionnelle liée ou non à une maladie chronique.
- Rechercher une maladie endocrinienne pouvant retentir sur l'axe gonadotrope, le fonctionnement ovarien ou l'état nutritionnel;

- Rechercher une prise médicamenteuse : antidopaminergiques élevant la prolactine ; macroprogestatifs, entraînant une aménorrhée par atrophie de l'endomètre, une corticothérapie ou des traitements inhibant la commande hypothalamo-hypophysaire.

-Rechercher des antécédents de :

*Chirurgie/radiothérapie de la région hypothalamo-hypophysaire,

*Traitements gonadotoxiques (radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie ovarienne);

*Gestes endo-utérins : curetage, interruption volontaire de grossesse, chirurgie pour myomes ou césarienne.

- Rechercher des bouffées de chaleur, inconstantes, qui feront suspecter une insuffisance ovarienne ;

- Rechercher des douleurs pelviennes cycliques orientant vers une cause utérine.

- Rechercher une dyspareunie

3.2. Examen général

- Mesure du poids et de la taille et établissement de l'indice de masse corporelle pour dépister une carence nutritionnelle relative.

- Enquête nutritionnelle, évaluant la quantité de lipides ingérés et le degré d'activité physique, surtout si l'IMC est inférieur à 21 kg/m².

- Rechercher des signes d'hyperandrogénie (séborrhée, acné, hirsutisme à scorer) ou de virilisation

- Rechercher une galactorrhée

- Rechercher une anosmie

3.3. Développement pubertaire

- Evaluer le développement pubertaire : complètement absent ou quasi « normal » et le développement mammaire qui reflète la sécrétion ovarienne d'œstradiol.

- Ce développement s'apprécie selon les stades de Tanner : Ax Px Sx (x = stade 1, 2, 3, 4 ou 5)

- A : stade de pilosité axillaire, P : stade de pilosité pubienne, S : stade de développement mammaire

Tableau 3.1. Développement mammaire selon Tanner.

| | |
|-----------|---|
| S1 | Absence de développement mammaire |
| S2 | Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole |
| S3 | La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole |
| S4 | Développement maximal du sein (apparition d'un sillon sous-mammaire) Saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande |
| S5 | Aspect adulte Disparition de la saillie de l'aréole |

Tableau 3.2. Pilosité pubienne selon Tanner.

| | |
|-----------|---|
| P1 | Absence de pilosité |
| P2 | Quelques poils longs sur le pubis |
| P3 | Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse |
| P4 | Pilosité pubienne fournie |
| P5 | La pilosité s'étend à la racine de la cuisse et s'allonge vers l'ombilic chez le garçon |

3.4. Examen gynécologique

- Rechercher des désordres de la différenciation sexuelle : clitoridomégalie, soudure postérieure des grandes lèvres, imperforation hyménale, ...

- Chez la femme sexuellement active (non vierge) :

*Evaluer la perméabilité et la trophicité du vagin et du col.

*Apprécier l'état des muqueuses et la qualité de la glaire.

*Chercher les signes de carence œstrogénique qui reflètent une atteinte gonadotrope ou ovarienne profonde surtout une sécheresse de la muqueuse vaginale, responsable d'une dyspareunie.

3.5. Exploration hormonale

- Dosage de la β HCG (éliminer une grossesse) et après de l'œstradiol, de la FSH, de la LH

3.6. Autres explorations

3.6.1. Le test aux progestatifs :

- Sans grand intérêt dans la démarche étiologique ;
- But : apprécier la sécrétion ovarienne d'œstradiol d'une femme en aménorrhée.
- Principe : administration d'un progestatif pendant 10 jours.
- Interprétation :
 - °Positif : survenue de règles dans les 5 jours suivant l'arrêt du progestatif.
 - °Négatif : absence de règles, en cas de carence œstrogénique profonde et ancienne ou de grossesse.
- 3.6.2. Echographie pelvienne de bonne qualité ou une IRM pelvienne**
- Préciser la présence, la taille et la position des gonades et de l'utérus (aspect pré- ou post-pubère)
- 3.6.3. IRM de la région hypothalamo-hypophysaire et des bulbes olfactives**
- En cas de gonadotrophines basses
- 3.6.4. Caryotype**
- En cas de gonadotrophines hautes; surtout devant une petite taille et un syndrome malformatif (inconstant) feront évoquer un syndrome de Turner.

4. ÉTIOLOGIE DES AMENORRHEES

4.1. Hypogonadisme hypogonadotrophique (hypogonadisme central)

- Œstradiol bas, gonadotrophines (FSH et LH) normales ou basses.
- 4.1.1. Hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux**
- 4.1.1.1. Le syndrome de Kallmann De morsier:**
 - Absence de développement pubertaire (30 % des cas) ; l'aménorrhée primaire est quasi constante.
 - Il associe un hypogonadisme hypogonadotrophique et une anosmie/hyposmie.
 - Il résulte d'un défaut de 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 hypophysaires (souvent mutation du gène *KAL1* codant l'anosmine).
 - À l'IRM, les bulbes olfactifs sont absents ou hypoplasiques.
 - Leur diagnostic impose une enquête et un conseil génétique car les formes autosomiques dominantes pouvant être transmises à la descendance sont fréquentes.
- 4.1.1.2. Autres mutations :**
 - Le récepteur du GnRH, de la FSH, de la LH ou d'autres acteurs impliqués dans la régulation hypothalamo-hypophysaire de l'axe gonadotrope.
 - Selon la mutation en cause, le développement pubertaire sera plus ou moins complet, avec des d'oligo-/spanioménorrhées.
- 4.1.2. Aménorrhée d'origine hypothalamique**
- 4.1.2.1. Atteintes fonctionnelles de l'hypothalamus**
 - La cause la plus fréquente est la restriction calorique associée ou non à une activité physique intense.
 - L'incapacité de l'hypothalamus à libérer la GnRH avec une pulsatilité de fréquence et d'amplitude compatible avec la physiologie de la reproduction.
 - Deux exemples majeurs : les femmes athlètes et les femmes souffrant d'anorexie mentale.
 - Une IRM hypothalamo-hypophysaire est utile pour écarter une éventuelle tumeur ou infiltration.
 - Diagnostic d'élimination.
- 4.1.2.2. Atteintes organiques de l'hypothalamus**
 - Radiothérapie encéphalique ou de la base du crâne/chirurgie/traumatisme
 - Tumeurs : craniopharyngiomes ++

- Processus infiltratifs : sarcoïdose, les infundibulo-hypophysites et l'histiocytose.
- Une IRM doit être réalisée devant toute aménorrhée hypothalamique, même en l'absence de stigmates cliniques ou biologiques d'atteinte des autres fonctions antéhypophysaires ou posthypophysaires.

4.1.3. Aménorrhées d'origine hypophysaire

- Plus rares que les atteintes hypothalamiques.

4.1.3.1. Syndrome de Sheehan

- Cause moins fréquente
- Il résulte d'une nécrose hypophysaire du post-partum à la suite d'un accouchement hémorragique avec collapsus vasculaire.
- Le tableau clinique associe une aménorrhée du post-partum et une absence de montée laiteuse.
- Les déficits gonadotrope et lactotrope en sont la cause chez ces patientes qui présentent, en majorité, une insuffisance antéhypophysaire globale.

4.1.3.2. Hypophysite lymphocytaire auto-immune

- Cause plus fréquente
- Elle peut se révéler par une absence de montée laiteuse et une aménorrhée du post-partum, mais il manque la notion étiologique d'accouchement hémorragique. L'existence d'une insuffisance antéhypophysaire dissociée est en faveur de ce diagnostic.
- L'IRM hypophysaire permet de suspecter le diagnostic en montrant une grosse hypophyse en hypersignal spontané, parfois d'allure pseudo-tumorale, ou, inversement, une selle turcique vide.

4.1.4. Aménorrhée hypothalamo-hypophysaire secondaire à une hyperprolactinémie

- Cause majeure d'aménorrhée par déficit gonadotrope, qu'elle soit accompagnée de galactorrhée ou non.
- L'effet antigonadotrope de la prolactine s'exerce de façon prédominante, au niveau hypothalamique par diminution de la sécrétion hypothalamique de GnRH.
- Sur le plan clinique, l'hyperprolactinémie peut se manifester par des irrégularités menstruelles puis par une aménorrhée qui traduit une atteinte gonadotrope plus profonde.
- En l'absence de prise de médicaments hyperprolactinémisants, les hyperprolactinémies résultent le plus souvent de l'existence d'un adénome à prolactine ou des tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire : macroadénome hypophysaire, craniopharyngiome ou méningiome qui peuvent induire une hyperprolactinémie de déconnexion.

4.2. Insuffisances ovariennes primitives

- Elévation des concentrations des gonadotrophines, surtout de FSH (FSH >> LH), avec des taux plasmatiques d'œstradiol bas traduisant l'épuisement complet du capital folliculaire.
- Elles regroupent différentes affections ovariennes ayant comme dénominateur commun une atteinte de la folliculogénèse.
- Si l'épuisement du capital folliculaire se complète avant l'âge de la puberté et la présentation clinique sera celle d'une absence 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, primo-secondaire ou secondaire, avec ou sans bouffées de chaleur.
- Devant toute insuffisance ovarienne primitive non expliquée par une atteinte iatrogène, il est nécessaire de rechercher :

*Une anomalie du caryotype (syndrome de Turner et autres anomalies caryotypiques associées à une insuffisance ovarienne primitive),

*Une anomalie du gène FMR1 (Fragile X Mental Retardation) : responsable du syndrome de l'X fragile et une atteinte auto-immune.

*Une galactosémie congénitale

*Un trouble de stéroïdogénèse ovarienne (et surrénalienne)

4.3. Aménorrhées secondaires associées à une hyperandrogénie

- Les troubles du cycle menstruel découlent directement de l'absence de transformation cyclique de l'endomètre hyperplasique en endomètre sécrétoire, apte à la nidation.

- Voir les étiologies surrénaliennes et ovariennes de l'hirsutisme

4.4. Aménorrhées par anomalie utérine

- Les signes d'accompagnement seront fonction du siège et du degré de la malformation.

- 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 ou une endoscopie des organes génitaux à la recherche d'un hémocolpos.

- Une agénésie de l'utérus, associée à un vagin borgne, évoquée devant un tableau similaire sans douleurs. Elle orientera vers un syndrome de Rokitanski ou un trouble de l'hormonosynthèse ou de la réceptivité aux androgènes (syndrome d'insensibilité aux androgènes avec un caryotype 46 XY).

- Les synéchies utérines secondaires à des gestes traumatiques sur l'utérus.

4. CONCLUSION

- L'aménorrhée : un symptôme que tout médecin doit connaître.

- Elle peut être primaire ou secondaire.

- En dehors de la grossesse, de l'allaitement et de la ménopause, l'aménorrhée est toujours pathologique.

- Elle reflète l'existence d'une maladie de l'utérus, des ovaires, des surrénales ou de la région hypothalamo-hypophysaire.

- Elle doit faire consulter un spécialiste 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.