

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. HÉDON*

Première partie  
**Gynécologie médicale**



*38<sup>es</sup> JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2014*

# Diagnostic et prise en charge des aménorrhées primaires

L. BRICAIRE, S. CHRISTIN-MAITRE \*  
(Paris)

## Résumé

*L'aménorrhée primaire se définit par l'absence de règles après l'âge de 15 ans ou dans les 3 ans suivant le développement mammaire. Les principaux diagnostics par ordre de fréquence sont le syndrome des ovaires polykystiques, l'aménorrhée hypothalamo-hypophysaire et l'insuffisance ovarienne précoce. La grossesse et l'absence d'utérus sont les deux diagnostics à éliminer d'emblée. L'absence d'utérus qui s'intègre soit dans le cadre d'un syndrome de Rokitansky, soit dans un syndrome de résistance aux androgènes reste un diagnostic tout à fait exceptionnel. Le bilan hormonal initial associera un dosage d'hCG, de FSH, d'estradiol, de testostérone totale, de prolactine, de TSH. Si la FSH est élevée, une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) nécessitant une recherche systématique de syndrome de Turner par un caryotype devra être évoquée. Si la FSH est basse ou normale, un hypogonadisme hypogonadotrope, soit congénital soit acquis, devra être exploré par un bilan hormonal antéhypophysaire complet, une imagerie hypophysaire. Une étiologie génétique sera recherchée en cas d'hypogonadisme congénital.*

Hôpital Saint-Antoine - Endocrinologie de la reproduction - Centre de maladies endocriniennes rares de la croissance (CMERC) - 184 rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 Paris

\* Correspondance : [sophie.christin-maitre@sat.aphp.fr](mailto:sophie.christin-maitre@sat.aphp.fr)

*En cas d'absence de développement pubertaire, la puberté sera induite par l'introduction initiale d'une œstrogénothérapie à faibles doses progressivement augmentées, associée secondairement à un traitement progestatif. En l'absence d'anomalie du développement pubertaire, un traitement progestatif permet d'évaluer l'imprégnation œstrogénique et peut régulariser les cycles. Un traitement hormonal substitutif ou une contraception œstroprogestative, s'il existe un désir de contraception, pourra être prescrit au cas par cas.*

*Mots clés : aménorrhée primaire, impubérisme, IOP, SOMPK*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Aucun des auteurs n'a de conflit d'intérêts en rapport avec l'article.

## INTRODUCTION

L'aménorrhée primaire se définit par l'absence de règles chez une jeune fille après l'âge de 15 ans, ou plus de 3 ans après le début du développement mammaire (5 ans si le développement mammaire est survenu avant l'âge de 10 ans) [1, 2]. Si l'âge moyen des premières règles était de 17 ans en 1850, il est actuellement de 13,5 ans. Les règles représentent une des dernières étapes du développement pubertaire. Plusieurs études ont montré que l'âge des premières règles est en partie déterminé de manière génétique. En effet, des variations de séquence du génome sont associées à l'âge des premières règles. L'aménorrhée primaire peut s'observer chez une adolescente dans un contexte d'impubérisme (absence de sécrétion d'œstradiol) ou être associée à un développement pubertaire partiel ou complet. Son diagnostic est clinique mais la prise en charge différera légèrement selon la présence ou non d'un développement pubertaire.

L'interrogatoire doit s'attacher à recueillir plusieurs éléments d'orientation diagnostique et étiologique : taille et âge pubertaires des parents et de la fratrie, antécédents médicaux de pathologie chronique, traitements reçus notamment corticothérapie, chimiothérapie, radiothérapie. Une évaluation de l'alimentation et de l'activité physique hebdomadaire doit être recherchée d'emblée. Cliniquement, en dehors

du développement mammaire, de la taille et du poids, les symptômes à rechercher sont les céphalées, les troubles digestifs, et l'anosmie. La courbe de croissance staturo-pondérale sera un élément indispensable notamment en cas d'anomalie pubertaire. L'échographie pelvienne sera prescrite dès la première consultation.

Même en situation d'aménorrhée primaire, une grossesse devra systématiquement être écartée. Le bilan biologique initial de base comportera un dosage d'hormone gonadochorionique (hCG), de FSH, d'estradiol, de testostérone totale, de prolactine et de TSH. Un test clinique pour apprécier l'imprégnation œstrogénique est le test aux progestatifs. Si les règles surviennent à l'arrêt de la prise de 10 jours de progestatifs, le test est positif, il existe une sécrétion endogène d'estradiol.

## I. AMÉNORRHÉE PRIMAIRE AVEC RETARD PUBERTAIRE COMPLET OU PARTIEL

Le retard pubertaire se définit chez la fille par l'absence de développement des seins à l'âge de 13 ans ou l'absence de règles à 15 ans. L'arrêt de la progression de la puberté pendant plus de 2 ans doit également faire évoquer une pathologie du développement pubertaire [3]. Le retard pubertaire simple qui concerne environ 30 % des cas doit rester un diagnostic d'élimination. Le dosage biologique de la FSH est déterminant pour orienter la démarche diagnostique. Devant une aménorrhée primaire et un impubérisme, les gonadotrophines sont élevées dans environ 40 % des cas, elles sont basses dans 30 % des cas [2].

### I.1. Si les gonadotrophines sont élevées (FSH > 20 UI/l)

Il s'agit d'un hypogonadisme hypergonadotrope ou insuffisance ovarienne prématurée (IOP) signant une pathologie périphérique gonadique.

Il convient d'éliminer **une cause évidente secondaire** (radiothérapie pelvienne, chimiothérapie, chirurgie ovarienne) [4].

La réalisation d'un caryotype pour rechercher un **syndrome de Turner**, la cause génétique la plus fréquente, ou une anomalie de l'X, à type de délétion ou de translocation X, autosome est essentielle [5].

Le syndrome de Turner se définit par la perte totale ou partielle d'un des deux chromosomes X. Son incidence est d'une fille sur 2 500. Dans 50 % des cas le caryotype montre une monosomie X (45, X), dans 5 à 10 % des cas une duplication du bras long d'un chromosome X (46, X, i[Xq]). Les autres caryotypes sont essentiellement des formules de mosaïque (45X, 46XX) ou des délétions du bras court de l'X. Le diagnostic de syndrome de Turner peut être évoqué cliniquement par une petite taille, une implantation basse des cheveux, un *pterygium colli*, un *cubitus valgus* mais aucun signe n'est constant. Une étude thaïlandaise récente a étudié de façon rétrospective 295 jeunes femmes présentant une aménorrhée primaire et montré qu'une anomalie du caryotype était retrouvée chez 67 % (59/88) des patientes présentant une défaillance ovarienne, pour la moitié des formes mosaïques et un tiers un syndrome de Turner « pur » 45X [6].

De nombreuses causes génétiques ont été identifiées ces dernières années dans les IOPs. À ce jour, plus de 40 gènes différents sont reconnus comme potentiellement impliqués. Cependant, la majorité de ces anomalies génétiques a été décrite à ce jour dans des cas sporadiques [7]. Une recherche de prémutation du gène *FMR1* (syndrome de l'X-fragile, maladie héréditaire, dominante, liée à l'X, avec une pénétrance incomplète) est souhaitable, même en l'absence de retard mental dans la famille. Les prémutations sont à éliminer même si elles donnent le plus souvent un tableau d'aménorrhée secondaire et non primaire. D'autres anomalies génétiques pourront être recherchées en fonction des symptômes associés, en particulier un blépharophimosis (ex. : mutation de *FOXL2*, *SFT1*) [8-10].

Une origine auto-immune est évoquée dans un contexte d'auto-immunité associée (dosage des anticorps anti-thyropéroxydase et anti-21 hydroxylase) car il n'existe pas de dosage d'anticorps fiables pour établir le diagnostic d'IOP auto-immune [4, 7].

Le bilan minimal en cas d'IOP comportera donc un caryotype, une recherche de prémutation de l'X-fragile, un bilan auto-immun, une glycémie et une TSH. Le reste des explorations génétiques sera à réaliser dans le cadre d'un centre de référence des IOPs [7].

En 2013 a été décrite pour la première fois une patiente avec un tableau d'impubérisme complet avec une aménorrhée primaire [11]. Cette patiente présentait un taux très élevé d'estradiol et son impubérisme est lié à une mutation perte de fonction du récepteur de l'estradiol, ER $\alpha$ . Il s'agit du premier cas d'une adolescente « sans estrogène ». Ce diagnostic est probablement tout à fait exceptionnel.

## I.2. Si les gonadotrophines sont basses ou anormalement normales par rapport au taux d'estradiol

Il s'agit d'un hypogonadisme hypogonadotrope (HH) signant une pathologie centrale, hypothalamo-hypophysaire. L'HH peut être acquis, c'est-à-dire secondaire à une tumeur hypophysaire qui doit être éliminée de principe en réalisant un dosage de prolactine et une IRM hypophysaire. En cas d'aménorrhée primaire, l'HH est souvent congénital. Les aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles sont rares et le retard pubertaire simple est un diagnostic d'élimination [12].

Les **hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux** (HHC) sont des pathologies rares, liées à un manque ou une insuffisance des neurones à *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH), une anomalie de sécrétion ou d'action de la GnRH, ou les 2 associés [13]. Ils sont 2 à 5 fois moins fréquents chez les femmes mais probablement sous-estimés. Ils peuvent être isolés ou s'intégrer dans un contexte syndromique [14].

Les **HHC isolés** sont le plus souvent diagnostiqués à l'adolescence ou chez le jeune adulte devant un retard pubertaire plus ou moins complet. Ils se révèlent dans 90 % des cas par une aménorrhée primaire chez la fille. Lorsque le déficit gonadotrope est associé à un trouble de l'odorat, anosmie ou hyposmie, on parle de syndrome de Kallmann (SK). Il est responsable d'un défaut de développement des bulbes olfactifs entraînant un défaut de migration des neurones GnRH à travers la lame criblée de l'ethmoïde. Une aplasie ou hypoplasie des bulbes olfactifs peut être observée à l'IRM. En l'absence de trouble d'odorat, on parle d'HHC normosmique (HHCn). D'autres signes, manifestations cliniques peuvent être associés au SK/HHCn : malformation crânienne de la ligne médiane (fente labiale ou palatine, anomalie de fusion agénésie dentaire), troubles neurologiques (syncinésies d'imitation, atrophie optique, surdité), malformation cardiaque, aplasie rénale [15, 16]. Le mode de transmission du SK/HHCn peut être : lié à l'X, autosomique dominant, autosomique récessif et également di- ou oligo-génique [17]. De nombreux gènes ont à l'heure actuelle été identifiés comme en relation avec un SK/HHCn : *KAL 1* et *NROB1* uniquement les garçons car liés à l'X, *FGFR1*, *FGF8*, *HS6ST1*, *GNRH1*, *GNRHR*, *PROK2*, *PROKR2*, *CHD7*, *NELF*, *WDR11*, *SEMA3A*, *KISS1*, *KISS1R*, *LEP*, *LEPR*, *TAC3*, *TACR3*, *PCSK1*, *NELF*, *WDR11*, *PROP1*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4* [18]. La plupart de ces gènes affectent la fonction hypothalamique ou hypophysaire, un seul affecte les deux fonctions, le gène *NROB1* codant pour la protéine DAX1 [19]. Les mutations de certains gènes comme *HESX1*, *PROP1*, *LHX3*, *LHX4* peuvent induire d'autres déficits hypophysaires ou être responsables

d'anomalies morphologiques, par exemple une post-hypophyse ectopique, visible sur l'IRM [18]. Des mutations de la sous-unité  $\beta$  de la LH ou de la FSH ont également été rapportées [20, 21]. Elles sont exceptionnelles. Aucune mutation de la sous-unité  $\alpha$  des gonatrophines n'a été rapportée à ce jour.

Les **HHC syndromiques** sont rares : le syndrome de Prader-Willi associe une obésité sévère et souvent un retard mental, le syndrome de Bardet-Biedl comprend une obésité, une dystrophie rétinienne, une polydactylie, des troubles de l'apprentissage. Dans le syndrome de CHARGE dans sa forme complète il existe un colobome, des malformations cardiaques, une atrésie des choanes, un retard de croissance et/ou de développement avec une surdité [12]. Il peut exister des mutations du gène CHD7, lié au syndrome de CHARGE dans des formes non syndromiques [22]. De très rares cas de mutations du gène de la leptine ou de son récepteur peuvent également être responsables d'HHC dans le cadre d'une obésité de développement précoce associée à une hyperphagie sévère [23].

Les **hypogonadismes hypogonadotropes acquis** sont liés à des tumeurs (craniopharyngiome, adénome) ou une infiltration de la région hypothalamo-hypophysaire (sarcoïdose, histiocytose X). Il est justifié de les éliminer systématiquement par la réalisation d'une IRM hypophysaire [1]. Le craniopharyngiome représente 15 % des tumeurs cérébrales de l'enfant. Il correspond à une tumeur histologiquement bénigne développée aux dépens des reliquats de la poche de Rathke mais de potentiel de croissance incertain [24].

L'**aménorrhée hypothalamique** est rarement révélée par une aménorrhée primaire [25]. Elle est en rapport avec une balance énergétique négative, souvent dans des conditions de stress intense qu'il soit métabolique (sélection alimentaire avec défaut d'apport lipidique même sans perte de poids associée), physique (excès d'activité sportive) ou psychologique (événement émotionnel important, maladie chronique) qui aboutit à une inhibition de la sécrétion pulsatile de GnRH. Son diagnostic est un diagnostic d'élimination qui nécessitera un interrogatoire minutieux (enquête alimentaire, indice de masse corporelle, activité physique, vie familiale et affective).

Le **retard pubertaire simple** est également un diagnostic d'exclusion qui sera évoqué une fois les étiologies organiques écartées et qui sera confirmé une fois le déclenchement pubertaire survenu. Il concerne 30 % des filles présentant un retard pubertaire [3]. Sont retrouvés dans 50 à 75 % à l'interrogatoire des antécédents familiaux de puberté tardive suggérant une possible prédisposition génétique [26]. La maturation osseuse chez les enfants présentant un retard pubertaire simple est

retardée et leur taille est concordante avec leur âge osseux. Leur courbe de croissance a le plus souvent commencé à s'infléchir sans cassure dans les années précédant l'âge normal de développement pubertaire et leur taille finale est souvent un peu inférieure à leur taille cible.

## II. AMÉNORRHÉE PRIMAIRE AVEC DÉVELOPPEMENT PUBERTAIRE

Dans cette situation, le développement des seins est le reflet d'une action œstrogénique préalable. Les aménorrhées primaires avec développement mammaire normal représentent 30 % des aménorrhées primaires [2]. Il est important, en cas d'aménorrhée primaire avec développement pubertaire normal, de distinguer les aménorrhées primaires douloureuses des aménorrhées primaires non douloureuses [12].

### II.1. En cas d'aménorrhée primaire douloureuse

Une anomalie anatomique provoquant un obstacle à l'écoulement des règles doit être évoquée.

Les **imperforations de l'hymen** constituent la cause la plus fréquente puisque retrouvées chez une femme sur 1 000. Une **cloison transverse vaginale complète** survient chez une femme sur 80 000. L'**agénésie isolée du vagin ou du col** est rare [2]. L'examen clinique retrouve une tuméfaction sus-pubienne à la palpation abdominale rénitente plongeant en arrière de la symphyse correspondant à l'utérus distendu par la rétention menstruelle et surmontant le vagin qui peut être aussi distendu. Le diagnostic est confirmé par l'échographie ou l'IRM [12]. L'accumulation de sang au-dessus de l'obstruction peut conduire au développement d'une endométriose et d'adhésions pelviennes.

### II.2. En cas d'aménorrhée primaire indolore avec développement des caractères sexuels secondaires normal

L'examen indispensable qui complètera l'examen clinique sera la réalisation d'une échographie pelvienne.

Il est important d'exclure une absence d'utérus et de vagin plus ou moins complète signant une agénésie des canaux de Muller dans le

cadre d'un **syndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH)**. Il représente moins de 10 % des causes d'aménorrhée primaire [2]. Ce syndrome rare touche une femme sur 4 500 et associe une aménorrhée primaire à des anomalies des organes génitaux internes : absence d'utérus et des 2/3 supérieurs du vagin. Le MRKH de type 1 représentant 44 % des patientes atteintes de ce syndrome n'est pas associé à d'autres malformations congénitales. Le MRKH de type 2, survenant chez 56 % des patientes avec MRKH, peut être associé à des malformations rénales, des anomalies musculo-squelettiques, des malformations cardiaques et une hypoacousie [27]. Le caryotype de ces patientes est normal, 46,XX et la cause génétique de ce syndrome n'est pour le moment pas clairement identifiée : certains gènes comme *HOXA7*, *HOXA9-13*, *HOXD9-13*, *WNT4* pourraient être impliqués. La majorité des cas est d'origine sporadique mais certains cas familiaux ont été décrits [28]. Les dosages hormonaux de FSH, LH, œstradiol, testostérone sont normaux. Le diagnostic de ce syndrome est effectué grâce à la réalisation d'une échographie pelvienne et/ou d'une IRM.

Le principal diagnostic différentiel est le **syndrome de résistance aux androgènes** ou insensibilité aux androgènes lié à une anomalie de la réceptivité à la testostérone. Il s'agit d'une affection récessive liée à l'X avec perte de fonction plus ou moins importante du récepteur aux androgènes. Sa prévalence est estimée entre un sur 20 400 à un sur 99 10 sur une base de preuve moléculaire. Le phénotype des formes complètes est féminin avec un caryotype 46,XY [29]. Il est le plus souvent révélé à l'adolescence par une aménorrhée primaire avec développement mammaire et croissance par ailleurs normaux pour l'âge, du fait de l'aromatisation des androgènes en excès en œstrogènes. La pilosité pubienne et la pilosité axillaire sont en revanche le plus souvent absentes. Le bilan hormonal est le plus souvent caractérisé par des taux plasmatiques de testostérone dans les limites supérieures de la normale masculine ou élevés avec une LH élevée de façon inappropriée. Il existe également des formes partielles où le phénotype peut être très variable s'étendant sur toute la classification de Prader (de l'hypertrophie modérée du clitoris au micropénis) [12]. Il n'y a dans toutes les situations ni trompe, ni utérus, ni partie supérieure du vagin.

En cas d'utérus à l'échographie dans un contexte d'aménorrhée primaire avec développement mammaire normal, il faudra évoquer les étiologies classiques d'aménorrhée secondaire en s'orientant sur l'examen clinique et le bilan hormonal initial : **syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)**, **hyperprolactinémie**, **hypothyroïdie**, **insuffisance ovarienne prématurée**, **tumeur androgéno-sécrétante**.

### III. PRISE EN CHARGE DES AMÉNORRHÉES PRIMAIRES

Le traitement est le plus souvent étiologique [12].

En cas d'obstacle anatomique à l'écoulement des règles, une levée d'obstacle chirurgicale sera à entreprendre.

Une étiologie tumorale (surrénalienne, ovarienne, hypothalamo-hypophysaire sauf prolactinome) devra dans la mesure du possible être opérée après discussion associant endocrinologues, chirurgiens, radiologues.

Une hyperprolactinémie sera le plus souvent traitée médicalement par agonistes dopaminergiques, une hypothyroïdie par lévothyroxine.

En cas de MRKH, la création d'un « néo-vagin » sera nécessaire pour permettre ou améliorer les relations sexuelles [27]. Dans un premier temps une dilatation vaginale sera toujours proposée en première intention afin d'éviter une éventuelle chirurgie inutile ou préparer à une chirurgie ultérieure tant sur le plan psychologique pour la patiente (ne pas l'effrayer) que sur le plan physique afin de préparer à une chirurgie de création de néo-vagin. La dilatation vaginale permettrait d'améliorer les sensations et la satisfaction lors des rapports sexuels contrairement à une chirurgie [30]. Une vagino-plastie pourra être secondairement proposée en cas d'échec, avec une équipe spécialisée.

La prise en charge du syndrome d'insensibilité aux androgènes doit se faire dans un cadre multidisciplinaire incluant pédiatres, endocrinologues, urologues, gynécologues, psychologue, généticiens spécialisés dans les désordres du développement sexuel. Chaque patiente (et ses parents) doit être prise en charge de façon individuelle en fonction de son phénotype clinique, psychologique, de sa sensibilité, de ses souhaits. En cas de forme complète, une gonadectomie prophylactique du fait du risque de dégénérescence tumorale peut être réalisée soit précocement avec induction de la puberté secondairement si le diagnostic est posé dans l'enfance, soit chez l'adulte jeune [31]. Le risque de dégénérescence tumorale est estimé entre 0 et 22 % selon les études chez l'adulte, augmentant de 30 % chez l'adulte âgé, alors qu'il est estimé à 0,8 à 2 % avant la puberté. Une chirurgie vaginale dans ces formes est rarement indiquée. Si nécessaire, les techniques de dilatation vaginale sont souvent suffisantes en première intention pour permettre une fonctionnalité. En cas de désir de fertilité, une adoption devra être envisagée. Dans les formes partielles, le diagnostic est souvent fait à la naissance devant une ambiguïté sexuelle et non pas à la puberté devant un tableau d'aménorrhée primaire. Une décision de

sexe est donc rapidement prise avec les parents et une prise en charge multidisciplinaire adaptée en découlera. Dans toutes les situations, la dimension psychologique est fondamentale à prendre en charge aussi bien chez l'enfant ou l'adolescente que chez les parents.

Les autres étiologies d'aménorrhée primaire requièrent le plus souvent la prescription d'un traitement progestatif seul ou d'un traitement hormonal substitutif (THS) afin de prévenir la carence œstrogénique, notamment préserver le pic de masse osseuse et maintenir une densité osseuse satisfaisante, et d'éviter les complications cardiovasculaires au long cours. Les progestatifs seront prescrits pour éviter une hyperplasie d'endomètre en raison d'une anovulation et régulariser les cycles [12].

En l'absence de développement pubertaire, le traitement hormonal consistera à induire dans un premier temps la puberté. De faibles doses d'œstrogènes seront initiées environ vers l'âge de 11 ans si le diagnostic est établi, pour induire un développement mammaire : éthinylestradiol 2 µg/jour majorés par palier tous les 6 à 12 mois à 5, 10, 20 µg sur 2 ans pour arriver à 20 µg par jour (dose adulte) ou 17 β œstradiol, par voie orale initié à la dose de 5 µg/kg/j majoré tous les 6 à 12 mois à 10, 15 puis 20 µg/kg/j pour arriver à la dose adulte de 1 à 2 mg/j ou par voie transdermique initié à 3,1 à 6,2 µg/j, soit 1/8 à 1/4 de patch de 25 µg par jour et majoré tous les 6 mois de 1/8 à 1/4 de patch de 25 µg par jour pour obtenir une dose adulte de 50 à 100 µg/j [26]. Un progestatif ou de la progestérone naturelle seront secondairement introduits à la fin de la 2<sup>e</sup> année au moins 10 jours par mois [26]. Un relais par THS ou contraception œstroprogestative pourra alors secondairement être proposé.

En cas de retard pubertaire simple, de faibles doses d'estrogènes seront prescrites à partir de l'âge déterminé avec le patient pour initier la puberté : éthinylestradiol débuté à 2 µg/j majoré au bout de 6 à 12 mois à 5 µg/j ou 17 β estradiol par voie orale initié à la dose de 5 µg/kg/j augmenté après 6 à 12 mois à 10 µg/kg/j. Les traitements par 17 β estradiol par voie orale (dose initiale de 5 µg/j augmentée après 6 à 12 mois à 10 µg/j) ou transdermique (1/8 à 1/4 de patch de 25 µg/j augmenté de 1/8 à 1/4 au bout de 6 mois) seront préférés (risque potentiel de thromboses veineuse et artérielle moins élevé que sous éthinylestradiol, limiter une interférence théorique avec la croissance, notamment en cas de traitement par hormone de croissance, notamment avec la voie transdermique) [26]. Un traitement par hormone de croissance n'est pas recommandé.

Dans les hypogonadismes, qu'il s'agisse d'une IOP ou d'un hypogonadisme hypogonadotrophique congénital, la prescription d'un THS est nécessaire. Il comprend dans tous les cas une association d'œstrogènes et de progestérone ou d'un progestatif. Le progestatif a pour but d'éviter une hyperplasie de l'endomètre qui risque de survenir si les œstrogènes sont pris seuls. Ce traitement est a priori poursuivi au moins jusqu'à l'âge physiologique de ménopause, soit en moyenne 51 ans. Il doit être adapté à l'âge de la patiente et au désir ou non de grossesse de la patiente. Le premier type de traitement est un traitement œstroprogestatif contraceptif, le risque de grossesse n'étant pas nul [32]. Une contraception œstroprogestative doit être prescrite, ne contenant pas moins de 30 µg d'éthinyl œstradiol car il n'existe pas de sécrétion endogène d'œstradiol. En cas de désir de contraception, une contraception progestative pure n'est pas souhaitable car la carence œstrogénique n'est pas compensée dans ce cas. D'autre part, la pilule œstroprogestative peut être prescrite plutôt qu'un traitement substitutif pour des raisons psychologiques. En effet, une adolescente ou une femme jeune peut avoir plus de facilité à prendre régulièrement une pilule œstroprogestative. Le deuxième type de traitement hormonal est un traitement œstroprogestatif, substitutif, non contraceptif. Il est dans ce cas nécessaire d'informer la patiente du faible risque de grossesse. La voie d'administration de l'œstradiol peut être orale ou transcutanée (gel, patch). Le progestatif peut être administré en continu ou en séquentiel (10 à 14 jours par mois). La dose d'œstrogène est classiquement de 2 mg de 17 β estradiol per os, ou de 50 µg d'estradiol par patch ou 3 pressions de gel 25 jours par mois [4].

En cas de SOPK, un traitement progestatif 10 jours par mois peut être prescrit pour régulariser les cycles. Un traitement anti-androgénique peut être proposé en cas d'acné ou d'hirsutisme.

## CONCLUSION

L'aménorrhée primaire nécessite des explorations chez une jeune fille dès l'âge de 15 ans, ou dans les 3 ans suivant le développement mammaire. Le retard du diagnostic peut être préjudiciable pour le développement de l'adolescente. Il est nécessaire de distinguer l'aménorrhée primaire avec absence de développement pubertaire ou développement partiel et l'aménorrhée primaire avec développement pubertaire normal. Ne pas oublier la grossesse !

## Bibliographie

- [1] Bouvattier C, Thibaud E. Gynécologie de l'enfant et de l'adolescente. Doin Editeurs 2011.
- [2] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2008 Nov;90(5):S219-225.
- [3] Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Apr;87(4):1613-20.
- [4] Bricaire L, Laroche E, Bourcigaux N, Donadille B, Christin-Maitre S. Premature ovarian failures. *Presse Med* 2013 Nov;42(11):1500-7.
- [5] Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004 Sep 16;351(12):1227-38.
- [6] Tammahasamut P, Rattanachaiyanont M, Dangrat C, Indhavivadhana S, Angsuwattana S, Techatraisak K. Causes of primary amenorrhea: a report of 295 cases in Thailand. *J Obstet Gynaecol Res* 2012 Jan;38(1):297-301.
- [7] De Vos M, Devroey P, Fauser BCJM. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010 Sep 11;376(9744):911-21.
- [8] Beysen D, De Paepe A, De Baere E. FOXL2 mutations and genomic rearrangements in BPES. *Hum Mutat* 2009 Feb;30(2):158-69.
- [9] Bouilly J, Bachelot A, Broutin I, Touraine P, Binart N. Novel NOBOX loss-of-function mutations account for 6.2% of cases in a large primary ovarian insufficiency cohort. *Hum Mutat* 2011 Oct;32(10):1108-13.
- [10] Lakhal B, Ben-Hadj-Khalifa S, Bouali N, Braham R, Hatem E, Saad A. Mutational screening of SF1 and WNT4 in Tunisian women with premature ovarian failure. *Gene* 2012 Nov 10;509(2):298-301.
- [11] Quaynor SD, Stradtman EW, Kim H-G, Shen Y, Chorich LP, Schreihofner DA *et al.* Delayed puberty and estrogen resistance in a woman with estrogen receptor  $\alpha$  variant. *N Engl J Med* 2013 Jul 11;369(2):164-71.
- [12] Laroche E, Bricaire L, Christin-Maitre S. Diagnosis and management of amenorrhea in adolescent girls. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Française Pédiatrie* 2013 Jul;20(7):817-22.
- [13] Tommiska J, Käänsköski J, Christiansen P, Jørgensen N, Lawaetz JG, Juul A *et al.* Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism in Denmark. *Eur J Med Genet* 2014 Jul;57(7):345-8.
- [14] Brioude F, Bouligand J, Trabado S, Francou B, Salenave S, Kamenicky P *et al.* Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype-phenotype relationships. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 2010 May;162(5):835-51.
- [15] Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Smolarczyk R, Katulski K, Genazzani AR. Kallmann syndrome in women: from genes to diagnosis and treatment. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 2013 Apr;29(4):296-300.
- [16] Kim H-G, Bhagavath B, Layman LC. Clinical manifestations of impaired GnRH neuron development and function. *Neurosignals* 2008;16(2-3):165-82.
- [17] Sykiotis GP, Plummer L, Hughes VA, Au M, Durrani S, Nayak-Young S *et al.* Oligogenic basis of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 Aug 24;107(34):15140-4.
- [18] Layman LC. The genetic basis of female reproductive disorders: Etiology and clinical testing. *Mol Cell Endocrinol* 2013 May 6;370(0):138-48.
- [19] Habiby RL, Boepple P, Nachtigall L, Sluss PM, Crowley WF, Jameson JL. Adrenal hypoplasia congenita with hypogonadotropic hypogonadism: evidence that DAX-1 mutations lead to combined hypothalamic and pituitary defects in gonadotropin production. *J Clin Invest* 1996 Aug 15;98(4):1055-62.
- [20] Layman LC, Lee EJ, Peak DB, Nannoum AB, Vu KV, van Lingen BL *et al.* Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med* 1997 Aug 28;337(9):607-11.
- [21] Lofrano-Porto A, Barra GB, Giacomini LA, Nascimento PP, Latronico AC, Casulari LA *et al.* Luteinizing hormone beta mutation and hypogonadism in men and women. *N Engl J*

Med 2007 Aug 30;357(9):897-904.

[22] Marcos S, Sarfati J, Leroy C, Fouveaut C, Parent P, Metz C *et al.* The prevalence of CHD7 missense versus truncating mutations is higher in patients with Kallmann syndrome than in typical CHARGE patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 Oct;99(10):E2138-43.

[23] Dubern B, Clement K. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie* 2012 Oct;94(10):2111-5.

[24] Karavitaki N, Cudlip S, Adams CBT, Wass JAH. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev* 2006 Jun;27(4):371-97.

[25] Genazzani AD, Chierchia E, Santagni S, Rattighieri E, Farinetti A, Lanzoni C. Hypothalamic amenorrhea: from diagnosis to therapeutic approach. *Ann Endocrinol* 2010 May;71(3):163-9.

[26] Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 2014 Jun;170(6):R229-239.

[27] Bombard DS, Mousa SA. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: complications, diagnosis and possible treatment options: a review. *Gynecol Endocrinol Off J Int*

*Soc Gynecol Endocrinol* 2014 Sep;30(9):618-23.

[28] Sultan C, Biason-Lauber A, Philibert P. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: recent clinical and genetic findings. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 2009 Jan;25(1):8-11.

[29] Hughes IA, Davies JD, Bunch TL, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet* 2012 Oct 20;380(9851):1419-28.

[30] Edmonds DK, Rose GL, Lipton MG, Quek J. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a review of 245 consecutive cases managed by a multidisciplinary approach with vaginal dilators. *Fertil Steril* 2012 Mar;97(3):686-90.

[31] Looijenga LHJ, Hersmus R, Oosterhuis JW, Cools M, Drop SLS, Wolffenbuttel KP. Tumor risk in disorders of sex development (DSD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007 Sep;21(3):480-95.

[32] Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Golmard JL, Gricourt S, Dulon J *et al.* Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Dec;96(12):3864-72.