

MÉNOPAUSE PRÉCOCE: BILAN ET ETIOLOGIES



ENNACHIT.M, GHAZLI.M, MATAR.N
CHU IBN ROCHD, CASABLANCA
SAERM, ALGER 2010

Définition

- ❖ Aménorrhée de plus de quatre mois survenant avant l'âge de 40 ans, avec un taux élevé de Gonadotrophines (FSH) supérieure à 40 UI/l, sur au moins deux prélèvements distincts faits à un mois d'intervalle
- ❖ Par rapport aux DS



Epidémiologie

- ❖ 1 à 3 % des femmes
- ❖ 1/10 000 chez les femmes âgées de 20 ans
- ❖ 1/1000 chez les femmes âgées de 30 ans
- ❖ 1 % chez les femmes âgées de 40 ans
- ❖ Japonaises 0,1 %
- ❖ Caucasiennes 1 %
- ❖ Africaines 1,4 %

Ménopause précoce : fréquence

- ❖ 10 à 28 % des aménorrhées primaires
- ❖ 4 à 18 % des aménorrhées secondaires

Physiologie

- ❖ La réserve ovarienne chez la femme se constitue au cours de la vie fœtale
 - sept millions à 20 semaines d'aménorrhée
 - un million à la naissance
 - 400 000 à la puberté
 - 1000 à la ménopause.

Physiopathologie

❖ une déplétion primitive du stock de follicules primaires

- ✓ syndrome d'ataxie-télangiectasie

❖ une atrésie folliculaire ou apoptose accélérée

- ✓ syndrome de Turner

❖ un blocage de la maturation folliculaire

- ✓ mutation du récepteur de la FSH

- ✓ galactosémie congénitale

- ✓ syndrome B.E.P.S.

Classification of POF.

Ovarian follicle depletion

- Deficient initial follicle number

 - Pure gonadal dysgenesis

 - Thymic aplasia/hypoplasia

 - Idiopathic

- Accelerated follicle atresia

 - X-chromosome related

 - Turner's syndrome

 - X mosaics

 - X deletions

 - Galactosemia

 - Iatrogenic

 - Viral agents

 - Autoimmunity

 - Oocyte-specific cell-cycle regulation defect

 - Idiopathic

- Enzyme deficiencies

 - 17 α -Hydroxylase

 - 17-20 Desmolase

 - Cholesterol desmolase

 - Galactose-1-phosphate uridylyltransferase

- Autoimmunity

- Lymphocytic oophoritis

 - Gonadotropin receptor blocking Igs

 - Antibodies to gonadotropins

- Signal defects

 - Abnormal gonadotropin

 - Abnormal gonadotropin receptor

 - Abnormal G protein

- Iatrogenic

- Idiopathic (resistant ovary syndrome)

Reprinted from (100) with permission.

INTERROGATOIRE

- ❖ Retracer l'histoire de la fonction ovarienne

- ❖ Type d'aménorrhée

- ❖ ATCD :
 - ✓ chimiothérapie
 - ✓ radiothérapie
 - ✓ chirurgie pelvienne
 - ✓ maladie auto-immune

- ❖ Intoxication tabagique

- ❖ Signes d'hypoestrogénie :
 - ✓ bouffées de chaleur
 - ✓ sécheresse vaginale
 - ✓ incontinence urinaire d'effort
 - ✓ infection urinaire récidivante
 - ✓ ostéopénie avec risque de fracture

INTERROGATOIRE

- ❖ Retentissement psychologique
- ❖ Histoire familiale d'IOP: âge de ménopause/
10% familiale
- ❖ Troubles pubertaires , infertilité dans la famille , antécédent de retard mental chez les garçons , maladies auto-immunes dans la famille

Manifestations cliniques

❖ = *ménopause*



❖ *Particularité de l'âge et du terrain +++*



❖ *Les signes psychologiques*

Examen clinique

❖ Développement des caractères sexuels II

- ✓ OGE
- ✓ hypertrophie du clitoris avec soudure de l'extrémité postérieure des grandes lèvres
→ imprégnation androgénique due parfois à l'hyperplasie du hile ovarien

❖ Signes d'hypoestrogénie

❖ Signes d'orientation :

- ✓ Petite taille
- ✓ syndrome dysmorphique , implantation basse des cheveux, sterigum colli , thorax en bouclier →Turner

❖ signes d'insuffisance hépatique; atteinte oculaire et neurologique → galactosémie

❖ Signes malformatifs ophtalmiques : blépharophimosis , ptosis, épicanthus inverse

- ❖ Ataxie cérébelleuse, télangiectasie et déficit immunitaire
→ Ataxie télangiectasie
- ❖ Surdité de perception
→ syndrome de Perrault
- ❖ HTA + hypokaliémie
→ déficit en 17 α hydroxylase ou 17-20 desmolase
- ❖ mélanodermie, hypotension artérielle
→ Insuffisance surr naliennne
- ❖ Vitiligo, goitre , exophtalmie , signes d' hypothyroïdie

Examens paracliniques

- ❖ diagnostique positif
- ❖ diagnostique étiologique
- ❖ pronostic de la fertilité

A. Examens indispensables

- F.S.H., L.H., œstradiol, prolactine, AMH
- Test à la progestérone négatif
- VS, glucose, calcium, phosphore
- T4 libre, T.S.H.
- Cortisol
- Anticorps antithyroïdiens
- Anticorps anti-ovariens
- Facteurs antinucléaires
- Échographie endo-vaginale
- Caryotype

B. Examens à discuter au cas par cas

➤ test au T.R.H. et R.M.N. de l'hypophyse:

✓ trouble du champ visuel


✓ hyperprolactinémie

✓ valeurs très élevées des gonadotrophines

➤ dosage de la natrémie et du potassium:

✓ Hypertension artérielle

➤ Dosage des anticorps anti surrénaliens, anti-îlots du pancréas et anticorps anti-récepteurs à la F.S.H , test au Synacthen avec dosage du cortisol, dosage des anticorps anti muqueuse gastrique



La recherche d'AC ne se fera que si le bilan biologique standard est perturbé ou si l'examen clinique est évocateur, car ces derniers peuvent être positifs en dehors de toute pathologie auto-immune.

C. Examens radiologiques :

➤ **Echographie** vaginale :

- ✓ volume ovarien
- ✓ follicules

➤ **Cœlioscopie** : +++


- ✓ aspect des ovaires : ménopausiques typiques, de tailles réduites sans organites nobles ; dysgénésies pures avec aspect des ovaires en « bandelettes fibreuses
- ✓ biopsies +++mettre en évidence des infiltrats lymphocytaires → oophorite auto-immune susceptible de répondre à un traitement par corticoïdes
- ✓ distinction entre ménopause précoce et syndrome des ovaires résistants



➤ **Histologie des ovaires :**

- *ovaires afolliculaires* de type post-ménopausique
- *ovaires type syndrome des ovaires résistants (S.O.R)*
- *oophorite auto-immunes*

➤ **Caryotype :**

- mosaïque
 - délétion
 - translocation du chromosome X
 - présence de matériel Y
 - Prémuation du gène FMR1, FOXO3,
- 

Etiologies

- ❖ Génétique : caryotype +++
- ❖ Auto-immune
- ❖ Environnementale : tabac, stress ...
- ❖ Idiopathique : recherche +++

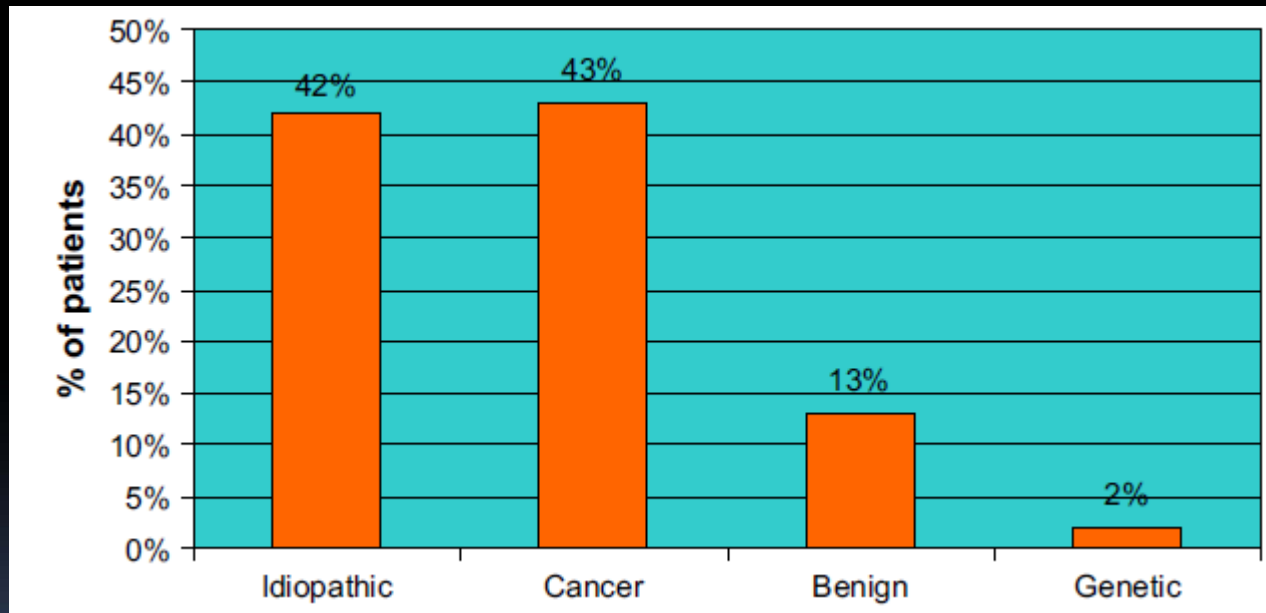


Fig. 1. Aetiology of premature ovarian function in women referred to the West London Menopause and PMS Centre.

"Management of premature ovarian failure " Nick Panay, BSc, MRCOG, MFFP, Consultant Gynaecologist a,*, Emmanuel Kalu, MRCOG, Consultant Gynaecologist b Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 23 (2009) 129–140

Anomalies chromosomiques :

- ❖ Aménorrhée primaire ou secondaire (13%)
- ❖ Anomalies du bras long du chromosome x
 - délétion du bras long du chromosome x avec morphologie normale
- ❖ syndrome de Turner +++++
- ❖ Mosaïques 45, XX / XO
- ❖ Polysomie 47, XXX

❖ Maladies génétiques :

- Myotonie dystrophique
- Prémutation du gène FMR1 (histoire familiale 14% , sporadique 2%)
- Mutation du gène FSHR
- Mutation du GALT gène (déficit en galactose-1-phosphate uridyl transférase)
- Syndrome de Kennedy: atrophie bulbaire et spinale avec dystrophie musculaire
- Chondrodystrophies: touchant le mode de transformation du cartilage en os ; caractérisées par un nanisme et une ménopause précoce.
- Le blépharophimosis / ptosis / épicanthus invertus syndrome (mutation du FOXL2)

Maladies Auto-immunes

- ❖ Association dans 10% à 30%
- ❖ 18% de cas ATCD familiaux de maladies auto-immunes
- ❖ Insuffisance surrénalienne idiopathique , thyroïdite lymphocytaire chronique , maladie de Basedow, lupus érythémateux, hépatite chronique active, maladie d'Addison, myasthénie, diabète insulino-dépendant de type I, anémie pernicieuse, hypoparathyroïdie.....
- ❖ arguments :
 - Cliniques
 - Biologiques
 - histologiques
 - expérimentaux

❖ Arguments Cliniques :

- Association dans 60% avec la polyendocrinopathie de type I (hypoparathyroïdie, anémie pérmicieuse, candidose cutanéomuqueuse, insuffisance surrénalienne)
- Association dans 25% avec la polyendocrinopathie de type II (maladie d' Addison, DID, hypothyroïdisme et POF)
- Association dans 2 à 10% avec une insuffisance surrénalienne
- Reprise de l'activité ovarienne et la survenue éventuelle de grossesses spontanées ou après différentes thérapeutiques immunomodulantes

❖ Arguments Histologiques :

- infiltration lymphocytaire avec AC anti-ovaires(10 à 69% des POF).

❖ Arguments Biologiques :

- Recherche des auto Ac anti-ovarien
- Maladie d'Addison avec anticorps anti-surrénales avec anticorps anti-ovaires dans 35 à 50 % des cas.

Infections virales et bactériennes

❖ virus ourlien +++

➤ ovarite avec destruction folliculaire et des AC anti-ovarien 5%

❖ tuberculose 3%

❖ coxsakie

❖ rubéole

❖ varicelle

Maladies métaboliques

- ❖ **Hémochromatose**
- ❖ **Troubles du galactose : 65%**
 - Accumulation de précurseurs toxiques pour l'ovaire (galactose-1-phosphate).
- ❖ **Cystinose et syndrome de Lesch Nyhan :**
 - infiltration progressive des ovaires
- ❖ **Troubles du cuivre ou maladie de Wilson**
 - régressive sous traitement
- ❖ **Déficit en 17-hydroxylase :**
 - hypertension, hypokaliémie , élévation du désoxycorticostérone
- ❖ **Déficit en 17 - 20 desmolase.**
- ❖ **Déficit en aromatase.**

Ménopauses précoces iatrogènes

- ❖ Ethylisme chronique
- ❖ Traitement par l'iode radioactif (Iode 131)
- ❖ Radiothérapie pelvienne
- ❖ Chimiothérapie (les alkylants)
- ❖ Castration chirurgicale bilatérale parfois unilatérale
- ❖ Tabac :
 - une toxicité directe : destruction du stock folliculaire
 - Une interférence dans la sécrétion des hormones hypophysaires
 - Effets sur le métabolisme des hormones sexuelles

Stress

- ❖ Action vasoconstrictrice des catécholamines: vascularisation ovarienne atteinte
- ❖ Activation de sécrétion du C.R.F
- ❖ Rôle des cytokines :favorise l'atrésie folliculaire
 - Blocage de la différenciation du follicule primordial en follicule primaire
 - Toxicité et apoptose des capillaires, des cellules de la granulosa, atrésie folliculaire progressive avec préservation des follicules primordiaux
 - Stimulation de la production des anticorps bloquant la synthèse du D.N.A. dans la granulosa

Autres ...

- ❖ *Dénutrition - faible revenu*
- ❖ Grossesses multiples, dernière grossesse avant 28 ans
- ❖ Cycles irréguliers avant vingt-cinq ans
- ❖ Femmes gauchères
- ❖ Femmes célibataires
- ❖ Pollution aérienne: hydrocarbures aromatiques polycycliques se fixant sur AHR(Aryl hydrocarbon Receptor)→facteur transcription contrôlant des gènes de l'apoptose

Ménopause précoce idiopathique

❖ diagnostic d'exclusion

- méconnaissance de toutes les causes de ménopause précoce +++

❖ Recherche plus fine :

➤ génétique :

- ✓ chromosome X
- ✓ intérêt du caryotype+++

- caractère fugace des stigmates immunologiques

conclusion

- ❖ ATCD familiaux
- ❖ Examen clinique +++:
 - poids
 - taille
 - pression artérielle
 - caractères sexuels secondaires +++
- ❖ Dosage de la FSH
- ❖ Intérêt du caryotype +++
- ❖ Echographie
- ❖ penser à la pathologie auto-immune +++