

AMÉNORRHÉE SECONDAIRE ET VENTRICULOMÉGALIE CÉRÉBRALE

N. HABAY (1), J.M. FOIDART (2), J.J. LEGROS (3), J. SCHOENEN (4), M. MOUCHAMPS (5), A. PINTIAUX (6)

RÉSUMÉ : La ventriculomégalie cérébrale isolée et l'hydrocéphalie sont peu fréquemment associées à des troubles endocriniens et à des répercussions sur le fonctionnement de l'axe gonadotrope. Le mécanisme d'action précis responsable, dans ce cas, de l'inhibition de l'axe gonadotrope n'est d'ailleurs pas clairement élucidé. La cause la plus vraisemblable est cependant un déficit hypothalamique partiel. L'exploration des rares cas rapportés dans la littérature plaide d'ailleurs en faveur de cette explication. Nous présentons ici le cas d'une jeune femme présentant une ventriculomégalie cérébrale isolée et souffrant d'une aménorrhée secondaire. Une dérivation ventriculo-péritonéale n'étant pas nécessaire au point de vue neurologique, le problème d'infertilité a pu être résolu grâce à un traitement par le citrate de clomifène.

MOTS-CLÉS : Aménorrhée - Hypogonadisme - Ventriculomégalie cérébrale - Hydrocéphalie

INTRODUCTION

La ventriculomégalie cérébrale et l'hydrocéphalie sont peu fréquemment associées à des troubles endocriniens. Parmi ceux-ci, des perturbations de l'axe gonadotrope peuvent être observées sous forme de puberté précoce, de retard pubertaire ou encore d'aménorrhée secondaire. Seuls quelques cas d'aménorrhée secondaire ont été rapportés dans la littérature. Le mécanisme de cette association n'est pas encore clairement élucidé. Un déficit hypothalamique partiel semble cependant être l'explication la plus vraisemblable. En effet, on rapporte chez ces patientes un déficit de sécrétion pulsatile de LHRH, (gonadotropin releasing hormone), de même qu'une réponse positive de sécrétion de LH et FSH lors du test au LHRH attestant d'une fonctionnalité hypophysaire. Le cas d'une patiente présentant une ventriculomégalie cérébrale isolée et souffrant d'une aménorrhée secondaire est exposé ci-dessous.

(1) Etudiante en Médecine, Université de Liège.
(2) Professeur ordinaire, CHU de Liège, Chef du Département de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Liège.

(3) Chargé de Cours Honoraire, Service d'Endocrinologie CHR Citadelle, Liège.

(4) Professeur Ordinaire, Services de Neurologie et de Neuroanatomie, Unité de Recherches sur les Céphalées, Université de Liège.

(5) Neurochirurgienne, Département de Neurochirurgie CHR Citadelle, Liège.

(6) Chef de Clinique, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Liège.

SECONDARY AMENORRHEA AND CEREBRAL VENTRICULOMEGALY

SUMMARY : Cerebral ventriculomegaly and hydrocephalus are not frequently associated with endocrine disorders of the gonadotropic axis. The mechanism of this association is not clarified. The most probable cause is however a partial hypothalamic dysfunction. The examination of the few reported cases is in favour of this explanation. We present the case of a young woman with a cerebral ventriculomegaly and suffering from secondary amenorrhea. Shunt was not necessary from the neurological point of view, the problem of secondary amenorrhea and anovulatory infertility was solved by clomiphene citrate therapy.

KEYWORDS : Amenorrhea - Hypogonadism - Cerebral ventriculomegaly - Hydrocephalus

CAS CLINIQUE

Une jeune femme de 29 ans se présente à la consultation de gynécologie pour aménorrhée secondaire à l'arrêt de la pilule contraceptive.

La patiente décrit une ménarche survenue vers l'âge de 15 ans suivie de cycles irréguliers. La pilule contraceptive a été instaurée dès l'âge de 16 ans. Dans le cadre d'un désir de grossesse, la contraception a été arrêtée. En l'absence de règles depuis quelques mois et ce depuis l'arrêt de la pilule, la patiente consulte en gynécologie.

Il y a trois ans, un épisode de céphalées intenses accompagnées de vomissements, évocateur d'une hémorragie méningée, a nécessité une hospitalisation en urgence alors que la patiente séjournait à l'étranger. L'examen ophtalmologique de l'époque fut décrit comme banal et non indicateur d'une hypertension intracrânienne. Le résultat de la ponction lombaire étant douteux (liquide rosé), une angiographie cérébrale à la recherche d'un anévrisme a été réalisée. Celle-ci a exclu une possible malformation vasculaire. Une IRM et un scanner cérébraux réalisés à cette époque objectivaient une dilatation ventriculaire cérébrale isolée sans signe de résorption transépendymaire active. Si l'étiologie de cette anomalie n'a pu être déterminée, ces examens ont exclu : processus tumoral, malformation de charnière et sténose de l'aqueduc de Sylvius. La patiente est ainsi rentrée en Belgique sans diagnostic précis. Depuis lors, la situation reste stable avec une dilatation ventriculaire cérébrale isolée persistante sans aucune complication aiguë.

L'examen gynécologique réalisé dans ce cadre d'exploration d'aménorrhée secondaire

est banal. La pression artérielle est basse à 80/60 mm Hg.

L'échographie pelvienne décrit un utérus et des ovaires de volume normal mais un endomètre régulier et fin en faveur d'une faible imprégnation oestrogénique. Les follicules ovariens ne dépassent pas 10 mm.

Un test aux progestatifs est prescrit ainsi qu'un bilan biologique hormonal.

Le premier dosage hormonal de base montre un taux d'œstradiol et de progestérone bas en présence de gonadotrophines dans les normes (en faveur de l'origine centrale de l'hypogonadisme). Le bilan thyroïdien est, quant à lui, normal. Par ailleurs, des tests aux progestatifs par Duphaston® (un comprimé par jour, 10 jours par mois) s'avèrent négatifs et confirment l'hypogonadisme.

La confirmation de l'hypogonadisme (hypo-œstradiolémie) amène la réalisation d'un test au LHRH. Ce dernier montre une hypophyse tout à fait stimulable avec un passage de la LH de 7,4U/l à 43U/l après 30 minutes et une augmentation de la FSH de 9,8U/l à 17,3U/l après 90 minutes.

Ces éléments sont en faveur d'un hypogonadisme hypogonadotrope d'origine hypothalamique et non hypophysaire.

La possibilité d'une atteinte des autres axes hypothalamo-hypophysaires est ensuite soulevée et des explorations sont programmées.

Un test à l'ACTH révèle une stimulation normale du cortisol passant de 19 µg/ml de base à 27 µg/ml une heure après l'injection de l'ACTH. La cortisolurie de 24h est également normale.

Un test à l'insuline, alors que la glycémie passe de 85 mg/dl à 35 mg/dl après 30 minutes, montre une stimulation de l'ACTH de 10,8 pg/ml à 59,8 pg/ml après 1 heure et une libération significative d'hormone de croissance (valeur basale 04 ng/ml et valeur stimulée 32,2 ng/ml). Le taux d'IGF-1 est lui aussi dans les normes (301 ng/ml). Ces résultats attestent d'une fonctionnalité normale des lignées corticotrope et somatotrope (la plus sensible). Il n'existe pas d'hyperprolactinémie et la prolactine est normalement libérable sous TRH.

Malgré l'hypoœstradiolémie, un test au clomifène (Clomid®) est réalisé (un comprimé par jour pendant 5 jours). La croissance folliculaire observée et l'élévation de l'œstradiol et de la progestérone respectivement à 224pg/ml et 13ng/ml au 24^{ème} jour du cycle sous clomifène sont en faveur d'une réponse ovulatoire. La patiente est réglée après le premier cycle sous traitement.

L'examen gynécologique pratiqué au 17^{ème} jour du cycle suivant montre un ovaire droit de 4 cm contenant un follicule de 3 cm et un ovaire gauche de 3 cm contenant un follicule de 14,5 mm. Ces observations pourraient impliquer la persistance de l'activité des métabolites du clomifène (1, 2).

Parallèlement à ces investigations endocrinologiques, une mise au point neurologique est réalisée. L'IRM hypothalamo-hypophysaire décrit une image d'«hydrocéphalie» supra-tentorielle sans aucune lésion expansive hypophysaire (sous réserve de l'injection de Gadolinium qui n'a pu être réalisée étant donné l'absence de test de grossesse suffisamment récent). Excepté une douleur de topographie nucale haute, la patiente ne présente aucun signe d'appel neurologique.

Son examen clinique neurologique reste parfaitement normal.

Alors que les tests aux progestatifs se sont révélés négatifs pendant plusieurs mois avant le test au clomifène, après un seul cycle sous clomifène, la patiente a observé des menstruations et une grossesse spontanée est survenue au cours du deuxième cycle suivant le traitement.

DISCUSSION

Les symptômes révélant le plus souvent une hydrocéphalie chronique (à basse pression) chez l'adulte sont une apraxie à la marche, une incontinence urinaire et des troubles de la mémoire. Des perturbations visuelles (strabisme, perte d'acuité visuelle avec flou papillaire) ou des céphalées peuvent aussi se rencontrer (même si elles témoignent souvent d'un processus plus actif).

Plus rarement, des manifestations endocrines sont décrites (3). En cas d'atteinte de l'axe gonadotrope, les symptômes peuvent être une puberté précoce, un retard pubertaire avec aménorrhée primaire ou plus rarement une aménorrhée secondaire. Cependant, très peu de cas d'aménorrhée secondaire causée par une hydrocéphalie chronique ou une dilatation ventriculaire cérébrale isolée ont été rapportés dans la littérature. (4-7) D'autres manifestations endocrines peuvent être constatées comme l'obésité, le diabète insipide, l'hypothyroïdie, le retard de croissance, ou encore l'hypoglycémie due à un déficit d'hormone de croissance (6).

La cause de l'hypogonadisme n'est pas clairement déterminée. Cependant, l'origine hypothalamique est la plus vraisemblable; la réponse positive au test au LHRH chez notre patiente va

dans ce sens. D'autres cas similaires ont été rapportés dans la littérature (4, 5).

L'analyse de la pulsativité de LH (démontrant indirectement la pulsativité de GnRH- gonadotropin releasing hormone) réalisée par Lowry et coll. chez une patiente hydrocéphale en aménorrhée secondaire montre une fréquence réduite des pics sériques de LH. Cette observation renforce l'hypothèse d'une origine hypothalamique du déficit gonadotrope (5, 6).

Plusieurs explications physiopathologiques ont été proposées. Le remodelage de la selle turcique lui donnant un aspect rempli et provoquant une compression hypophysaire a été décrit dans certains cas mais n'est pas compatible avec la réponse positive observée au test au LHRH. (6) Par contre, un déficit sécrétoire hypothalamique pourrait être causé par la dilatation du troisième ventricule, cette dernière provoquant la compression des régions périventriculaires et médio-basale de l'hypothalamus où se trouvent les noyaux arqué et ventromédian contenant des neurones producteurs de GnRH. Si le phénomène est chronique, la sécrétion de l'hypothalamus ventral peut être altérée alors que dans d'autres régions (l'éminence médiane, par exemple), la sécrétion de GnRH peut être conservée (6, 8). La réponse positive au clomifène dans le cas rapporté ici va dans le sens de cette hypothèse puisqu'il démontre le caractère partiel de la déficience en GnRH.

Le mécanisme par lequel la compression hypothalamique provoquerait un déficit de sécrétion pulsatile de GnRH pourrait être soit une atteinte directe des cellules sécrétrices de GnRH, soit un mécanisme secondaire tel qu'une ischémie provoquant des lésions au niveau des axones transporteurs de GnRH (9).

Il faut préciser qu'aucune mesure de pression intracrânienne n'a été réalisée chez la patiente décrite ici puisque cela n'était pas justifié par la situation clinique. Il n'est donc pas possible d'établir un diagnostic différentiel formel entre une hydrocéphalie communicante asymptomatique (excepté au point de vue endocrinien) et une hydrocéphalie *a vacuo* (dilatation ventriculaire atrophique).

A ce stade, seul le terme de dilatation ventriculaire peut être retenu, avec un index d'EVANS à 0,38.

Dans la plupart des cas rapportés jusqu'à présent, un traitement chirurgical de l'hydrocéphalie par dérivation ou par élimination de la cause (tumeur, sténose de l'aqueduc de Sylvius, ...) a permis la résolution de l'aménorrhée et un retour à la normale de la fonction gonadotrope. Dans le

cas présenté, le caractère pauci-symptomatique de l'hydrocéphalie exclut l'indication immédiate d'un traitement chirurgical par dérivation.

Classiquement, la stimulation de l'ovulation est obtenue soit par une pompe au LHRH, soit par une stimulation ovarienne directe par injection de gonadotrophines. L'efficacité du clomifène paraît controversée dans ce cas. Néanmoins, tout récemment, un hypogonadisme hypogonadotrope secondaire isolé masculin se traduisant par une chute de libido et une dysfonction érectile sévère a pu être résolu avec un traitement par clomifène. Ce dernier a permis la normalisation de la sécrétion pulsatile de gonadotrophines, du taux sanguin de testostérone et de la fonction sexuelle (10).

Outre la dilatation ventriculaire, d'autres lésions cérébrales peuvent provoquer un déficit neuroendocrinien d'origine centrale. Ainsi, une revue systématique parue récemment dans JAMA (11) montre que l'hypopituitarisme antérieur (transitoire ou pas) est une complication fréquemment rencontrée après une lésion cérébrale traumatique ou une hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrisme (respectivement 27,5 % (22, 8-28, 9) et 47 % (37, 4-56, 8)). L'hypopituitarisme antérieur peut passer inaperçu et être négligé au sein d'un tableau dominé par la symptomatologie neurologique. Les patients les plus à risque d'hypopituitarisme antérieur sont ceux ayant présenté une lésion cérébrale sévère, une fracture de la base du crâne, une lésion axonale diffuse, une augmentation de la pression intracrânienne ou ayant séjourné longtemps aux soins intensifs. Le contrôle des fonctions endocriniennes chez ces patients est donc impératif afin de prévenir des complications potentiellement sévères comme l'insuffisance corticotrope.

CONCLUSION

Face à une aménorrhée secondaire d'origine hypothalamique et en l'absence des causes les plus fréquentes, que sont la perte de poids importante ou l'exercice physique intense, il est judicieux de rechercher des causes organiques. L'hydrocéphalie ou une simple dilatation ventriculaire cérébrale peuvent s'avérer responsables de l'hypogonadisme hypogonadotrope observé, même si elles sont des causes rares d'aménorrhée secondaire. La correction chirurgicale de l'hydrocéphalie s'impose dans certains cas.

Dans le cadre d'un souhait de grossesse, même si la pompe au LHRH reste la solution alliant le mieux efficacité et stimulation physiologique dans le but d'obtenir une mono-ovulation,

d'autres méthodes de stimulation ovarienne peuvent s'avérer efficaces comme les gonadotrophines ou le clomifène dans notre observation. Ici, le caractère partiel du déficit hypothalamique a permis de restaurer un cycle normal et l'obtention d'une grossesse par un traitement pharmacologique, non invasif et économique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Manberg PJ.— Single-dose pharmacokinetics of clomiphene citrate in normal volunteers. *Fertil Steril*, 1986, **46**, 392.
2. Young SL, Opsahl MS, Fritz MA.— Serum concentrations of enclomiphene and zuclomiphene across consecutive cycles of clomiphene citrate therapy in anovulatory infertile women. *Fertil Steril*, 1999, **71**, 639-644.
3. Caporal R, Segrestaa JM, Dorf G.— Endocrine expressions of hydrocephalus : a case of primary amenorrhea revealing a stenosis of the foramen of Magendie. *Acta Endocrinol*, 1983, **102**, 161-166.
4. Jawadi MH, Kirsch W, Lock JP, Betz G.— Hydrocephalus and amenorrhea. *Obstet Gynecol*, 1979, **53**, 263-266.
5. Touraine P, Plu-Bureau G, Beressi N, et al.— Resumption of luteinizing hormone pulsatility and hypogonadotropic hypogonadism after endoscopic ventriculocisternostomy in a hydrocephalic patient. *Fertil Steril*, 2001, **76**, 390-393.
6. Lowry DW, Lowry DL, Berga SL, et al.— Secondary amenorrhea due to hydrocephalus treated with endoscopic ventriculocisternostomy. Case report. *J Neurosurg*, 1996, **85**, 1148-1152.
7. Lee JK, Kim JH, Kim JS, Kim TS, Jung S, Kim SH, Kang SS, Lee JH. - Secondary amenorrhea caused by hydrocephalus due to aqueductal stenosis : report of two cases. *J Korean Med Sci*, 2001, **16**, 532-536.
8. Coenegracht JM, de Bie JP, Coene LN, Padberg G.— Deficiency of gonadotropin-releasing factor in a patient with hydrocephalus internus. *J Neurosurg*, 1975, **43**, 239-243.
9. Abdolvahabi RM, Mitchell JA, Diaz FG, McAllister JP 2nd.— A brief review of the effects of chronic hydrocephalus on the gonadotropin releasing hormone system: implications for amenorrhea and precocious puberty. *Neurol Res*, 2000, **22**, 123-126.
10. Ioannidou-Kadis S, Wright PJ, Neely RD, et al.— Complete reversal of adult-onset isolated hypogonadotropic hypogonadism with clomiphene citrate. *Fertil Steril*, 2006, **86**, 1513-1519.
11. Schneider HJ, Kreitschmann I, Ghigo E.— Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a systematic review. *JAMA*, 2007, **298**, 1429-1438.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr A. Pintiaux, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique.
Email : axelle.pintiaux@chrcitadelle.be