



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Stratégie d'induction d'ovulation pour les patientes  
en aménorrhée hypothalamique fonctionnelle  
avec ovaires polykystiques échographiques :**

**Pompe à GnRH ou gonadotrophines ?**

Présentée et soutenue publiquement le 24 avril 2015 à 16h00  
au Pôle Formation

**Par Agathe Dumont**

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Didier Dewailly**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Sophie Christin-Maître**

**Madame le Docteur Sophie Catteau-Jonard**

**Madame le Docteur Patricia Thomas-Desrousseaux**

**Madame le Docteur Pauline Plouvier**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Geoffroy Robin**

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>2</b>
<b>MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>6</b>
Population .....	6
Thérapeutique.....	8
Stimulation .....	9
Ovulation.....	10
Soutien de phase lutéale.....	11
Issue .....	11
Analyse Statistique.....	12
<b>RESULTATS .....</b>	<b>13</b>
Tableau 2 : Caractéristiques des patientes .....	14
Tableau 3 : Résultats par cycle initié .....	16
Tableau 4 : Réponse des cycles ovulatoires .....	17
Tableau 5 : Résultats par cycle ovulatoire.....	18
Tableau 6 : Résultats par patiente.....	19
Figure 2 : Taux cumulés de grossesses évolutives par cycles initiés.....	20
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>21</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>27</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>28</b>
Tableau 1 : Bibliographie.....	29
Figure 1 : Chronologie d'un traitement par pompe a GnRH.....	30
Tableau 7 : Coût pour un cycle initié .....	31
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>32</b>

# LISTE DES ABREVIATIONS

AHF : Aménorrhée Hypothalamique Fonctionnelle

AMH : Anti Müllerian Hormone

CFA : Compte Folliculaire Antral

E2 : Œstradiol

FSH : Follicle Stimulating Hormone

FT3 : Tri-iodothyronine libre

FT4 : Thyroxine libre

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

HCG : Human Chorionic Gonadotropin

HGHG : Hypogonadisme Hypogonadotrope

HMG : Human Menopausal Gondotropin

LH : Luteinizing Hormone

OPK : Ovaires Polykystiques

SOPK : Syndrome des Ovaires Polykystiques

TSH : Thyroïd Stimulating Hormone

# INTRODUCTION

**L'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF)** est l'une des causes les plus fréquentes d'aménorrhée secondaire [1-3]. Elle survient lors d'un déséquilibre de la balance énergétique, et notamment lors d'une perte de poids importante, d'une restriction alimentaire ou d'une activité physique intense. Le caractère fonctionnel de cette aménorrhée dite « centrale » en fait un diagnostic d'élimination puisqu'il convient d'éliminer préalablement toute étiologie organique d'hypogonadisme hypogonadotrope (HGHG) acquis.

Il est clairement établi que l'administration pulsatile de GnRH est le meilleur traitement pour restaurer une ovulation de qualité chez les patientes en AHF [4, 5]. En effet, il a été démontré que l'anovulation était secondaire à un déficit de la balance énergétique, responsable d'une diminution de la fréquence des pulses de GnRH et par conséquent d'un hypogonadisme central avec hypoestrogénie. Plusieurs facteurs sont impliqués dans ce mécanisme, comme la diminution de la leptine, hormone anorexigène du tissu adipeux [6, 7]. D'autres hormones jouent elles aussi un rôle dans la régulation de la sécrétion de GnRH : la ghréline, la dopamine, le neuropeptide Y, la  $\beta$ -endorphine et l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA), le cortisol et la corticotropin releasing hormone (CRH) [8-10]. L'importance du couple kisspeptine/GPR54 a aussi été démontrée [11-13]. Chez les femmes avec AHF, Caronia et al. [14] ont démontré une prévalence augmentée de mutations à l'état hétérozygote simple de certains gènes impliqués dans les HGHG congénitaux (récepteur de la GnRH, récepteur de la prokinéticine 2, récepteur au *fibroblast growth factor* de type 1, anosmine 1). En réinstaurant une sécrétion et une pulsativité

de la GnRH, la pompe a prouvé son efficacité puisqu'elle permet l'obtention de presque 95% de grossesses à 6 mois, chez les femmes en AHF [15].

La notion **d'ovaires polykystiques échographiques** (OPK) est dérivée de la définition morphologique du Syndrome des Ovaires Polykystiques (SOPK) qui est une pathologie fréquente puisqu'elle concerne 5 à 10% de la population mondiale féminine [16-18]. L'OPK échographique constitue le troisième critère de Rotterdam et est défini par un compte folliculaire antral (CFA) de début de cycle supérieur ou égal à 12 follicules sur au moins un ovaire et/ou un volume ovarien  $\geq 10$  mL [16]. Ce nombre de 12 follicules a néanmoins été réévalué, compte tenu de l'amélioration des techniques échographiques. Dewailly et al. [19] ont proposé un nouveau seuil d'OPK échographique : au moins 19 microfollicules sur au moins un des deux ovaires. De même, un panel d'experts internationaux a récemment proposé un seuil à 25 follicules qui s'appliquerait aux échographes de dernière génération avec une fréquence maximale de la sonde supérieure à 8 MHz [20].

Plusieurs études ont établi le lien entre le CFA et l'Hormone Anti Müllérienne (AMH). Il a été prouvé que le taux d'AMH sérique est le reflet de la réserve ovarienne, étant donné que l'AMH circulante provient principalement des petits follicules antraux, dénombrés au CFA [20-23]. Dewailly et al. [19] ont établi une corrélation entre le CFA et le taux circulant d'AMH et définissent l'OPK échographique pour une valeur d'AMH sérique  $\geq 35$  pmol/L.

Le traitement de première intention pour l'induction d'ovulation chez les patientes SOPK est le citrate de clomifène [24]. En cas d'échec, la stimulation par gonadotrophines chez ces patientes SOPK doit se faire au moyen d'un protocole « step-up low-dose ». En effet, il faut être prudent et augmenter progressivement les

doses de gonadotrophines afin d'éviter au maximum une hyper-réponse ovarienne [25-28]. Le traitement par pompe à GnRH a été expérimenté dans cette population, mais les résultats restent mitigés [29-31] et la méta-analyse de la Cochrane Database de 2004 ne permet pas de recommander le traitement par GnRH pulsatile dans le SOPK [32].

Si l'AHF et le SOPK sont des entités individuellement bien connues et leurs prises en charge en infertilité bien codifiées, il n'existe actuellement pas de recommandations lorsque ces deux pathologies semblent coexister. Les anomalies échographiques (CFA) et biologiques (AMH) évocatrices d'OPK, ont été décrites dans près de 30 à 50% des patientes en AHF [33], mais il est fort probable que la prévalence y soit encore largement sous-estimée [34, 35]. Pourtant, **l'association « AHF-OPK »** a été peu décrite dans la littérature et les études réalisées sont hétérogènes (définition variable de l'AHF, HGHG et AHF confondus, taux inconstants de LH basale) avec de faibles effectifs et des résultats contradictoires. Le résumé de ces différentes études est présenté dans le **TABLEAU 1**.

Reyss et al. [36] ainsi que Mattle et al. [37] ont étudié des femmes ayant une AHF et ont décrit, sous pompe à GnRH, la révélation chez certaines patientes d'un véritable SOPK, cliniquement, biologiquement et échographiquement. Reyss et al. [36] constataient un échec de la GnRH pulsatile chez une patiente en AHF avec un aspect d'ovaires multifolliculaires. Mattle et al. [37] retrouvaient de bons taux d'ovulation au premier cycle mais qui diminuaient au second cycle, laissant envisager l'installation d'un SOPK sous-jacent. Rossmanith et al. [38] ont prouvé l'efficacité de la pompe à GnRH chez les patientes en AHF par rapport aux patientes avec SOPK. Schatcher et al. [39] ont retrouvé une réponse ovarienne multifolliculaire

chez les patientes « AHF-OPK » stimulées par pompe à GnRH, avec cependant des différences non significatives en terme d'ovulation et de grossesses, par rapport aux patientes en AHF. Filicori et al. [40] et Adams et al. [41] ont décrit de meilleurs taux de grossesses chez les patientes en hypogonadisme avec OPK échographiques par rapport aux patientes avec SOPK, lorsque stimulées par de la GnRH pulsatile. Ils ont même rapporté une régression des signes d'OPK (biologiques et échographiques) pour les patientes avec hypogonadisme associé. Wang et al. [42] ainsi que Shoham et al. [43] ont comparé la réponse ovarienne sous gonadotrophines des patientes « AHF-OPK » [42] ou « HGHG-OPK, non AHF » [43] respectivement, par rapport aux patientes SOPK. Ils ont observé des réponses ovariennes similaires pour ces deux populations. Plus récemment Dubourdieu et al. [44] ont comparé dans une étude randomisée la réponse des femmes « AHF-OPK » au cours d'un premier cycle d'induction d'ovulation par pompe à GnRH (n=15) ou par gonadotrophines (n=15). La réponse ovarienne était similaire dans les deux groupes mais le taux de grossesses cliniques était significativement plus élevé dans le groupe « pompe à GnRH » par rapport au groupe « gonadotrophines » (46,7 % versus 0% ; p = 0,02).

La population « AHF-OPK » a donc été peu étudiée à ce jour. Etant donné la fréquence de cette pathologie, les effectifs des séries ne permettent pas de tirer de conclusions sur la conduite à tenir en infertilité devant ce tableau clinique complexe. Ainsi, l'objectif de ce travail était de réunir un effectif plus conséquent de patientes «AHF-OPK» (n=55) afin d'essayer de déterminer la stratégie thérapeutique la plus adaptée à cette population pour l'induction simple d'ovulation : pompe à GnRH ou gonadotrophines ?

# MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective menée entre Aout 2002 et Octobre 2014, à l'hôpital Jeanne de Flandre, Centre Hospitalier Régional de Lille. Les patientes incluses dans l'étude étaient majeures et présentaient une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle associée à des ovaires polykystiques échographiques à l'issue d'un bilan réalisé pour infertilité. Toutes les patientes (n= 55) ont ensuite bénéficié d'une induction d'ovulation simple et ont été réparties en deux groupes selon le traitement employé: pompe à GnRH versus gonadotrophines.

## **Population**

Le bilan était réalisé en hôpital de jour de gynécologie endocrinienne, entre le deuxième et le cinquième jour d'une hémorragie de privation déclenchée par une prise séquentielle de dydrogestérone (10 à 20 mg/jour pendant 10 jours) ou 10 jours après l'arrêt de la dydrogestérone si la patiente reste en aménorrhée.

L'interrogatoire recherchait les antécédents médicaux, chirurgicaux, personnels et familiaux des patientes. Une enquête alimentaire évaluait les habitudes alimentaires afin de détecter une éventuelle restriction ou une perte de poids importante. Les patientes étaient aussi questionnées sur la fréquence et le type d'activité sportive.

L'examen clinique réalisé par la suite reportait l'âge, la taille, le poids (en insistant sur les évolutions récentes), l'indice de masse corporelle (IMC), et la recherche de signes d'hypométabolisme.

Le bilan biologique comprenait (comme décrit précédemment [19, 45, 46]) : FSH, E2, AMH (technique ELISA avec une trousse IMMUNOTECH de deuxième génération) LH, prolactine, TSH, FT4, FT3, Testostérone totale, Sulfate de Déhydroépiandrostérone (SDHEA), Delta-4-androsténone (Delta 4) et 17 hydroxy-progestérone.

L'échographie était réalisée le jour même, par voie sus pubienne puis endovaginale. Une étude morphologique de l'utérus et des ovaires était menée, ainsi qu'une évaluation du compte folliculaire antral (follicules entre 2 et 9 mm de diamètre). De 2002 à 2008, l'appareil d'échographie utilisé était un Logic 400 General Electric Milwaukee, puis à partir de 2008, un General Electric Voluson E8.

Les patientes diagnostiquées « AHF-OPK » répondaient à l'association d'une l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF) et d'ovaires polykystiques échographiques (OPK).

L'AHF était définie par une aménorrhée secondaire de plus de six mois. Cette aménorrhée s'inscrivait dans un contexte d'hypopondérose et/ou une histoire d'amaigrissement important et/ou une activité physique intense. Sur le plan biologique, les patientes répondaient à la définition de l'hypogonadisme hypogonadotrope, à savoir une LH et un E2 abaissés, avec des taux de FSH qui pouvaient être normaux ou bas. Le test à la dydrogestérone réalisé systématiquement est classiquement négatif dans les formes sévères (hypo-oestrogénie profonde). L'AHF étant un diagnostic d'exclusion, toutes les patientes ont bénéficié d'une IRM hypophysaire afin d'éliminer une étiologie organique

acquise. Un test à la GnRH était réalisé, de façon systématique, afin de vérifier l'intégrité de la fonction hypophysaire.

La notion d'ovaires polykystiques échographiques renvoie au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Le diagnostic de SOPK est défini par le consensus de Rotterdam de 2003 [16], à savoir la présence d'au moins 2 sur 3 des critères suivants : trouble du cycle, hyperandrogénie biologique ou clinique, ovaires polykystiques en échographie (CFA  $\geq$  12 sur au moins un ovaire jusqu'en 2008, puis CFA  $\geq$  19 lors du changement d'équipement échographique ou volume ovarien  $\geq$  10 mL pour au moins un ovaire) [19]. Un taux sérique d'AMH  $\geq$  35 pmol/L était considéré comme équivalent à un compte folliculaire antral en excès.

Avant d'envisager l'induction d'ovulation simple, un bilan complet d'infertilité, chez les deux membres du couple, a été réalisé. Ainsi chaque patiente présentait une hystérosalpingographie strictement normale et leur conjoint, au moins un spermogramme normal réalisé dans des conditions optimales d'analyse.

### **Thérapeutique**

Avant toute prise en charge, il était impératif d'éliminer un trouble du comportement alimentaire, et le cas échéant d'orienter les patientes vers une structure adaptée. Les patientes ont donc toutes bénéficié d'une prise en charge psycho-nutritionnelle complète.

Les patientes « AHF-OPK » ont été comparées selon le mode d'induction d'ovulation dont elles ont bénéficié, le traitement choisi étant laissé à la libre appréciation du médecin référent de chaque patiente.

Le traitement par GnRH pulsatile ou par gonadotrophines était débuté en début d'une hémorragie de privation (J2) déclenchée par la prise de dydrogestérone ou à n'importe quel moment du cycle si les patientes restaient en aménorrhée 10 jours après l'arrêt de la dydrogestérone.

Pompe à GnRH (gonadoréline, Lutrelef® 3,2mg, Lutrepulse®, Ferring): Placée en intraveineux ou sous cutané en hôpital de jour, la pompe à GnRH était programmée pour délivrer 1 pulse de GnRH toutes les 90 minutes. La dose de départ était classiquement de 15 µg en sous cutané et de 5 µg en intraveineux, puis réadaptée selon la réponse ovarienne. L'utilisation de ce dispositif de GnRH pulsatile a été schématisée par Gronier et al. [47] et est représentée en **FIGURE 1**.

Gonadotrophines: Seules les patientes ayant été traitées par l'association de FSH et de LH ont été incluses dans notre étude : HMG seule (Menopur®, Ferring) ou FSH recombinante (Puregon®, MSD ou Gonal-F® Serono) associée systématiquement à de la LH recombinante (Luveris®, Serono). La dose de départ était choisie selon les caractéristiques propres de chaque patiente, puis réadaptée en fonction de la réponse au traitement. Compte-tenu de la présence d'OPK échographiques, l'augmentation progressive des doses de gonadotrophines - lorsqu'elle était nécessaire - se faisait selon un protocole « step-up low-dose » en respectant un 1<sup>er</sup> palier de 14 jours à la même dose (paliers suivants de 7 jours) [28].

### **Stimulation**

Quelque soit le traitement, la réponse ovarienne était systématiquement surveillée par un monitoring comprenant une prise de sang (E2, LH) et une échographie

pelvienne. Le premier contrôle était effectué à J8 dans le but d'éliminer une réponse multifolliculaire (qui conduirait à l'annulation du cycle) ou de réadapter le traitement en cas de non réponse. Selon la réponse au traitement, les patientes étaient reconvoquées suivant les mêmes modalités, jusqu'à l'obtention d'au moins un follicule dominant.

La réponse était considérée comme excessive s'il y avait plus de 2 follicules dominants en échographie, avec un taux d'E2 concordant. Le traitement était alors interrompu, la patiente mise sous macroprogestatifs à dose antigonadotrope (acétate de nomegestrol : 5mg/jour) et il était conseillé au couple d'avoir des rapports sexuels protégés, afin de prévenir tout risque de grossesse multiple. Le traitement était repris sur les règles suivantes, en diminuant la dose de départ et après avoir vérifié en échographie l'absence de kyste ovarien fonctionnel folliculaire résiduel.

### **Ovulation**

Pour les patientes sous gonadotrophines, l'ovulation était déclenchée par HCG recombinante (choriogonadotropine alpha, Ovitrelle® 250µg/0,5mL, Serono) dès lors qu'un ou deux follicules dominants obtenaient les critères de maturité, définis par une taille  $\geq 18\text{mm}$  avec un œstradiol  $\geq 150\text{ pg/mL}$ /follicule mature. Les cycles étaient alors considérés de principe comme ovulatoires.

Pour les patientes sous pompe à GnRH, le monitoring se terminait dès l'obtention d'un follicule dominant  $\geq 13\text{mm}$ . La pompe était cependant maintenue jusqu'à la survenue spontanée de l'ovulation, qui était vérifiée par un dosage de progestérone sept jours après la date présumée de l'ovulation (en tenant compte du fait que le

diamètre de ces follicules augmente d'environ 2 mm par jour à ce stade et que l'ovulation survient sous pompe sur des follicules mesurant environ 20 mm de diamètre ).

### **Soutien de phase lutéale**

Le soutien de phase lutéale est indispensable chez toute patiente en AHF. En effet, l'activité stéroïdogène du corps jaune est dépendante de la LH, dont la pulsatilité est profondément altérée dans ce contexte clinique particulier.

Chez les patientes traitées par pompe à GnRH, le dispositif était retiré dès que la progestéronémie était au moins supérieure à 5 ng/mL. Le soutien de phase lutéale était assuré par trois injections d'HCG 1500 UI à trois jours d'intervalle, la 1<sup>ère</sup> étant faite le jour du retrait de la pompe à GnRH. L'alternative validée était de substituer le corps jaune par administration pluriquotidienne de progestérone micronisée par voie vaginale (200mg trois fois par jour) [47].

Les patientes sous gonadotrophines ont elles aussi bénéficié d'un soutien de phase lutéale, soit par de la progestérone vaginale dès le surlendemain du déclenchement, soit par injection d'HCG 1500 UI au 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> jour post-ovulation.

### **Issue**

Un test de grossesse par HCG sanguin était réalisé de façon systématique 14 jours après l'ovulation. Une échographie était effectuée vers 6-7 semaines d'aménorrhée afin de valider le caractère évolutif et intra-utérin de la grossesse mais aussi de répertorier les grossesses multiples.

## **Analyse Statistique**

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane avec le 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles ou en moyenne et déviation standard. Pour la comparaison des deux groupes, le test non paramétrique de Mann Whitney a été utilisé compte tenu de la distribution non Gaussienne des variables. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage et comparées par le test du Chi<sup>2</sup> ou de Fisher selon les effectifs. Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs pour une valeur de p inférieure au risque alpha fixé à 0,05.

# RESULTATS

Cinquante-cinq patientes « AHF-OPK » ont été incluses entre aout 2002 et octobre 2014. Le groupe « pompe à GnRH » contenait 38 patientes soit 93 cycles initiés.

Le groupe « gonadotrophines » regroupait 17 patientes soit 53 cycles initiés : 11 patientes traitées par HMG soit 34 cycles, et 6 patientes traitées par gonadotrophines recombinantes soit 19 cycles.

Les caractéristiques cliniques, hormonologiques et échographiques (CFA) étaient comparables dans les deux groupes (**TABLEAU 2**).

Les réponses aux traitements par cycle initié, cycle ovulatoire et par patiente ont été reportées dans les **TABLEAUX 3, 5 et 6**, respectivement.

Le taux d'ovulation par cycle initié était statistiquement supérieur dans le groupe « pompe à GnRH » (78,5% versus 56,6%,  $p = 0,005$ ) (**TABLEAU 3**). Les hyper-réponses, entraînant un arrêt de la stimulation, étaient significativement plus fréquentes dans le groupe « gonadotrophines » (34% versus 14%,  $p = 0,005$ ) (**TABLEAU 3**).

La réponse des cycles ovulatoires a été étudiée dans chaque groupe : 73 cycles dans le groupe « pompe à GnRH » contre 30 cycles dans le groupe « gonadotrophines ». Le nombre de jours nécessaires pour parvenir à un follicule dominant était significativement plus long dans le groupe « gonadotrophines » (19 jours versus 11 jours,  $p < 0,001$ ). Les réponses multifolliculaires étaient significativement plus fréquentes (50% versus 20,5%,  $p < 0,003$ ) alors que les

réponses monofolliculaires étaient significativement plus fréquentes dans le groupe « pompe à GnRH » (79,5% versus 23,3%,  $p = 0,002$ ) (**TABLEAU 4**).

**TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTES**

	<b>POMPE A GnRH (n= 38)</b>	<b>GONADOTROPHINES (n=17)</b>	<b>P</b>
<b>AGE (ans)</b>	28,5 [25 ; 33,3]	29 [25,4 ; 33,4]	NS
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	18,5 [16,5 ; 21,1]	18 [15,8 ; 20]	NS
<b>Hyperandrogénie clinique</b>	7,8% (n=3)	11,8% (n=2)	NS
<b>Echec antérieur de Pompe à GnRH</b>	NA	23,53% (n=4)	NS
<b>Echec antérieur de Gonadotrophines</b>	36,8% (n=14)	NA	NS
<b>LH (UI/L)</b>	1,7 [0,5 ; 3,9]	1,8 [0,5 ; 6,7]	NS
<b>FSH (UI/L)</b>	5 [2,4 ; 8,8]	4,3 [2,4 ; 6,8]	NS
<b>E2 (pg/mL)</b>	22 [12 ; 46]	20 [12 ; 41,2]	NS
<b>AMH (pmol/L)</b>	49,8 [19,8 ; 97,7]	65 [22,2 ; 157,5]	NS
<b>CFA (nb)</b>	34 [14,5 ; 60,5]	38 [25,6 ; 63,4]	NS
<b>TESTOSTERONE (ng/mL)</b>	0,2 [0,1 ; 0,8]	0,2 [0,1 ; 0,5]	NS
<b>DELTA 4 (ng/mL)</b>	1,3 [0,6 ; 2,8]	1,7 [0,8 ; 2,3]	NS
<b>SDHEA (µmol/L)</b>	3,5 [1,5 ; 6,3]	2,5 [1,5 ; 5,9]	NS

Il a été retrouvé de meilleurs taux de grossesses cliniques et évolutives dans le groupe « pompe à GnRH » avec des résultats significativement supérieurs que ce soit par cycle initié (grossesse clinique : 26,9% versus 7,6%,  $p = 0,005$ ) (**TABLEAU 3**) ou par patiente (grossesse clinique : 65,8% versus 23,5%,  $p = 0,007$ ) (**TABLEAU 6**). La même tendance a été mise en évidence dans les cycles ovulatoires, mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs (**TABLEAU 5**).

Il n'a pas été objectivé de différence significative entre les deux groupes en termes de grossesse biochimique, fausse couche et grossesse multiples.

Les taux cumulés de grossesses évolutives par cycle initié sont présentés dans la **FIGURE 2**.

**TABLEAU 3 : RESULTATS PAR CYCLE INITIE**

	<b>POMPE A GnRH (n=93)</b>	<b>GONADOTROPHINES (n=53)</b>	<b>P</b>
<b>Taux de cycles ovulatoires</b>	78,5% (n=73)	56,6% (n=30)	<b>0,005</b>
<b>Taux de cycles annulés</b>	18,3% (n=17)	43,4% (n=23)	<b>0,001</b>
<b>Taux d'hyper-réponse</b>	14% (n=13)	34% (n=18)	<b>&lt; 0,005</b>
<b>Taux d'hypo-réponse</b>	2,2% (n=2)	9,4% (n=5)	NS
<b>Taux d'HCG positif</b>	32,3% (n=30)	13,2 % (n=7)	<b>0,011</b>
<b>Taux de grossesses cliniques</b>	29% (n=27)	11,3% (n=6)	<b>0,014</b>
<b>Taux de grossesses évolutives</b>	26,9% (n=25)	7,6% (n= 4)	<b>0,005</b>
<b>Taux de fausses couches précoces</b>	2,2% (n=2)	3,8% (n=2)	NS
<b>Taux de grossesses multiples</b>	0% (n=0)	0% (n=0)	NA
<b>Taux de grossesses biochimiques</b>	3,2% (n=3)	1,9% (n=1)	NS

**TABLEAU 4 : REPONSE DES CYCLES OVULATOIRES**

	<b>POMPE A GnRH (n=73)</b>	<b>GONADOTROPHINES (n=30)</b>	<b>P</b>
<b>Durée de la stimulation (jours)</b>	11 [7,6 ; 22,7]	18 [12 ; 33]	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Réponse monofolliculaire</b>	79,5% (n=58)	50% (n=15)	<b>0,003</b>
<b>Réponse bifolliculaire</b>	19,2% (n=14)	33,3% (n=10)	0,12
<b>Réponse trifolliculaire</b>	1,4% (n=1)	16,7% (n=5)	<b>0,007</b>
<b>Endomètre (mm)</b>	7,5 [4,2 ; 11]	8 [5,7 ; 10,6]	NS

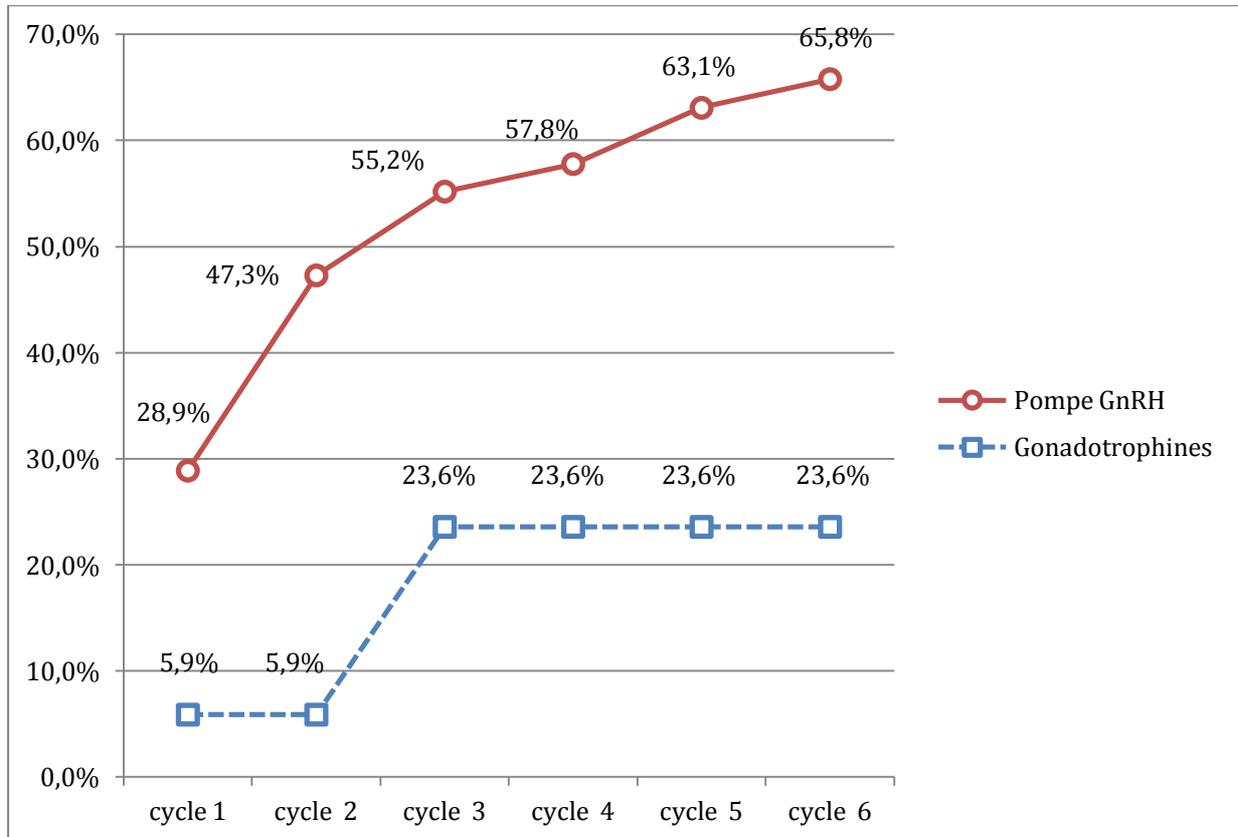
**TABLEAU 5 : RESULTATS PAR CYCLE OVULATOIRE**

	<b>POMPE A GnRH (n=38)</b>	<b>GONADOTROPHINES (n=17)</b>	<b>P</b>
<b>Taux d'HCG positif</b>	41,1 % (n=30)	23,3 % (n=7)	<b>0,088</b>
<b>Taux de grossesses cliniques</b>	37% (n=27)	20% (n=6)	<b>0,093</b>
<b>Taux de grossesses évolutives</b>	34,3% (n=25)	13,3 % (n=4)	<b>0,052</b>
<b>Taux de fausses couches précoces</b>	2,7% (n=2)	6,7% (n=2)	NS
<b>Taux de grossesses multiples</b>	0% (n=0)	0% (n=0)	NA
<b>Taux de grossesses biochimiques</b>	4,1% (n=3)	3,3% (n=1)	NS

**TABLEAU 6 : RESULTATS PAR PATIENTE**

	<b>POMPE A GnRH (n=38)</b>	<b>GONADOTROPHINES (n=17)</b>	<b>P</b>
<b>Nombre moyen de cycles initiés</b>	2,45 (+/-1,6)	3,12 (+/-2,1)	NS
<b>Taux d'HCG positif</b>	78,9% (n=30)	41% (n=7)	<b>0,006</b>
<b>Taux de grossesses cliniques</b>	71% (n=27)	35% (n=6)	<b>0,012</b>
<b>Taux de grossesses évolutives</b>	65,8% (n=25)	23,5% (n=4)	<b>0,007</b>
<b>Taux de fausses couches précoces</b>	5,3% (n=2)	11,8% (n=2)	NS
<b>Taux de grossesses multiples</b>	0% (n=0)	0% (n=0)	NA
<b>Taux de grossesses biochimiques</b>	7,9% (n=3)	5,9% (n=1)	NS

**FIGURE 2 : TAUX CUMULES DE GROSSESSES EVOLUTIVES PAR CYCLES INITIES**



## DISCUSSION

Cette étude démontre qu'il existerait un net avantage de la pompe à GnRH sur les gonadotrophines dans la stimulation des patientes ayant une AHF avec des OPK échographiques. En effet, il est retrouvé plus d'ovulations et plus de grossesses par cycles initiés et moins de cycles annulés. Il est intéressant de souligner que contrairement à certaines études réalisées précédemment [39, 41, 42], la présence d'un OPK échographique, chez une patiente en AHF bénéficiant d'une induction simple d'ovulation par pompe à GnRH, ne semble pas induire, dans notre étude, un risque important d'hyper-réponse ovarienne. Celui-ci est d'ailleurs bien moindre que lorsque l'on a recours aux gonadotrophines chez ce type de patiente. Ces bons résultats en pompe à GnRH pourraient s'expliquer par une stimulation plus physiologique, reproduisant les conditions optimales de fertilité naturelle [5, 47]. Les moins bons résultats observés sous gonadotrophines pourraient s'expliquer par une activité LH d'emblée trop importante dès le début de la phase folliculaire. Celle-ci induirait une synthèse excessive d'androgènes par les cellules de la thèque interne [48], qui serait alors responsable de troubles de la folliculogénèse, similaires à ceux observés dans le SOPK [49, 50]. Les taux d'hyper-réponse ovarienne plus élevés et les durées de stimulation plus longues, comme classiquement décrits chez les patientes ayant un SOPK sans AHF [43, 51], pourraient donc être la conséquence de cette activation excessive de l'activité stéroïdogène de la thèque interne par la LH/HCG. Néanmoins, le caractère rétrospectif de l'étude ne permet pas de valider cette hypothèse.

Concernant les meilleurs taux de grossesses par cycle initié dans le groupe des femmes traitées par pompe à GnRH, ceux-ci semblent plutôt s'expliquer par des conditions d'ovulation plus optimales par rapport au traitement par gonadotrophines. Un éventuel facteur qualitatif ovocytaire aurait pu être également évoqué si les taux de grossesses par cycle ovulatoire avaient été significativement plus élevés chez les patientes traitées par pompe à GnRH. Or, dans cette étude, même s'il existe apparemment une différence entre les deux groupes, celle-ci n'est pas statistiquement significative, peut-être en raison d'un effectif insuffisant.

Cette étude montre également une supériorité de la pompe à GnRH concernant la rapidité d'obtention d'une grossesse. En effet, s'il faut 3 cycles initiés de gonadotrophines pour atteindre un taux cumulé de grossesses évolutives de 23,6%, il n'en faut qu'un seul en pompe à GnRH pour arriver à un taux équivalent de 28,9% de grossesses évolutives (**FIGURE 2**). Cette constatation amène à comparer les traitements en termes de coût (hors soutien de phase lutéale) pour l'obtention d'une grossesse (**TABLEAU 7**). Un cycle de pompe à GnRH revient environ à 1650€ de Lutrelaf® (le Lutrepulse®, dispositif à injection, étant fourni par le laboratoire), et permet donc l'obtention d'un taux de 28,9% de grossesse évolutive. Les gonadotrophines recombinantes (FSHrec+LHrec) sont estimées à un coût similaire (1450€ à 1700€ par cycle initié selon le produit) alors que l'HMG est à un prix bien inférieur (environ 480€). Cependant, il faut initier 3 cycles de gonadotrophines pour obtenir un taux cumulé de grossesses évolutives proche de celui observé après un premier cycle initié en pompe à GnRH. Au final, l'utilisation de l'HMG revient donc au même ordre de prix que celui de la pompe, alors que celui des gonadotrophines recombinantes est trois fois plus élevé.

Seule l'étude de Dubourdieu et al. [44] compare la pompe à GnRH (15 patientes) et les gonadotrophines recombinantes (15 patientes) dans l'induction d'ovulation de patientes « AHF-OPK ». Il s'agit d'une étude prospective, randomisée qui retrouve, comme dans notre série, des taux de grossesses évolutives en faveur de la pompe à GnRH (46,6% versus 0%,  $p= 0,02$ ). Cependant, un seul cycle de stimulation a été réalisé et étudié, ce qui ne permet pas d'être représentatif. De plus, les valeurs relativement « confortables » de la LH basale, des patientes incluses dans cette étude, soulèvent la question de la profondeur de l'hypogonadisme, puisque la valeur moyenne de la LH est proche de 5 UI/L dans les deux groupes. De même, il est intéressant de souligner que les taux d'AMH rapportés sont certes élevés, mais ne semblent pas en corrélation avec le CFA des patientes (environ 16 follicules par ovaire). Néanmoins, le seuil folliculaire retenu pour la définition de l'OPK échographique, qui doit être propre à chaque centre et chaque échographe, n'est pas défini dans cette étude. Il est aussi surprenant de constater que, dans cette étude, les conditions d'ovulation sont identiques entre les deux groupes (durée de stimulation, taux d'annulation et d'hyper-réponse), mais là encore ces résultats ne sont pas extrapolables, étant donné qu'un seul et unique cycle a été analysé pour chacune des patientes des deux groupes.

L'une des interrogations soulevées, lors de la prise en charge de patientes « AHF-OPK », est de savoir si les ovaires polykystiques de ces patientes, sont en réalité le signe d'un SOPK préexistant, « en sommeil » du fait de l'hypogonadisme central, ou simplement d'un aspect polykystique échographique sans syndrome associé.

En effet, dans la population générale, l'existence d'OPK échographiques est relativement fréquente, y compris chez les femmes normo-ovulantes et sans hyperandrogénie [35, 52-54].

Robin et al. [33] ont, quant à eux, décrit, dans la population « AHF », près de 30 à 50% de femmes présentant des signes indirects d'OPK échographiques (taux d'AMH élevé, et/ou une surface ovarienne  $\geq 5,5\text{cm}^2$  par ovaire). Plus précisément, en se basant sur le critère « AMH circulante », il a été identifié 3 sous-groupes de patientes avec AHF : un premier groupe dont les taux d'AMH sériques sont normaux, un second dans lequel les taux sont modérément mais significativement augmentés (X2) et un troisième, plus réduit, avec des taux d'AMH sériques significativement beaucoup plus élevés (X4). Les deux premiers sous-groupes sont comparables, quant à leurs valeurs d'AMH sériques, à ce qui est décrit dans la population témoin de femmes normo-ovulantes sans hyperandrogénie : deux sous-groupes, l'un avec des taux d'AMH sériques normaux, l'autre avec des taux significativement plus élevés, mais de façon modeste (X2). Cependant, le troisième sous-groupe de la population AHF (AMH circulante très élevée) n'est pas retrouvé dans la population générale.

Cela laisse penser que ce sous-groupe pourrait correspondre aux patientes ayant un SOPK préexistant, « masqué » par le déficit gonadotrope caractérisant l'AHF. Effectivement, certaines études (sous forme de cas cliniques) ont rapporté la révélation d'un véritable SOPK chez les patientes en AHF, bénéficiant d'un rétablissement de la fonction gonadotrope lors de l'induction par pompe à GnRH [36, 37].

Le caractère rétrospectif de notre étude ne permet pas de mettre en évidence la révélation de véritables SOPK, en cours d'induction d'ovulation simple dans cette population de femmes en AHF. En effet, il aurait été pertinent, pour étayer l'argumentaire, de rechercher systématiquement l'apparition de « stigmates » de SOPK au cours de stimulation par pompe à GnRH ou même par gonadotrophines,

afin de « démasquer » un réel SOPK préexistant (élévation du taux d'androgènes, manifestations cliniques d'hyperandrogénie, persistance de l'anovulation malgré l'adaptation des doses de GnRH, majoration de l'excès de follicules antraux en échographie...) [55]. Cela ne serait possible que dans le cas d'une étude prospective.

Néanmoins, les bons résultats décrits dans notre étude laissent supposer que la grande majorité des patientes en AHF avec OPK échographiques serait en réalité normo-ovulante s'il n'y avait pas de déficit gonadotrope. La comparaison des résultats des inductions d'ovulation par pompe à GnRH de patientes AHF avec ou sans OPK échographiques permettrait de confirmer cette hypothèse.

Notre étude retrouve près de 20% de réponse bifolliculaire avec la pompe à GnRH, contre plus de 30% avec les gonadotrophines. Il semble donc indispensable de surveiller la stimulation par pompe à GnRH chez ces patientes « AHF-OPK » et d'assurer un monitoring échographique et biologique, plutôt qu'un monitoring clinique, comme préconisé dans certaines études [56]. Cela permettrait d'informer plus efficacement les couples quant aux risques théoriques de grossesses multiples (y compris jumeaux). Certes, aucune grossesse multiple n'a été observée dans notre série, mais l'effectif réduit de patientes ne permet pas de conclure de façon certaine sur cet éventuel sur-risque en cas d'ovulation sur une réponse bi ou multifolliculaire.

L'association « AHF-OPK » est peu fréquente et afin de réunir le plus grand échantillon possible, les patientes ont été sélectionnées de façon rétrospective sur les douze dernières années. L'étude regroupe 55 patientes soit 146 cycles initiés.

Bien qu'il s'agisse d'un effectif plus important que celui de toutes les études publiées jusqu'à présent, la méthodologie reste néanmoins insuffisante pour conclure de façon formelle à la supériorité de la pompe à GnRH, par rapport aux gonadotrophines. Un autre inconvénient de l'analyse rétrospective est le manque de renseignements sur la stimulation par pompe à GnRH, qui se veut la moins contraignante possible. En effet, la surveillance échographique est interrompue dès l'obtention d'un follicule dominant, ce qui ne permet pas de déterminer avec précision les conditions de l'ovulation spontanée.

## CONCLUSION

Les principaux résultats retrouvés dans cette étude sont très encourageants concernant l'utilisation de la pompe à GnRH dans l'induction simple d'ovulation des patientes en AHF avec OPK échographiques. En effet, il est observé de meilleurs résultats en termes d'ovulation et de grossesses évolutives que lors du recours aux gonadotrophines. De même, la stimulation ovarienne est plus harmonieuse puisqu'il est constaté moins de jours de traitement, moins d'hyper-réponse et plus d'ovulation monofolliculaire. L'utilisation de la pompe à GnRH apparaîtrait donc comme un traitement de première intention pour les patientes « AHF-OPK », tout comme elle l'est pour les patientes en AHF seule, puisqu'il semblerait que l'AHF prime sur le SOPK.

Bien entendu, cette étude étant rétrospective, il est impératif de confirmer ces bons résultats de la pompe à GnRH, par une étude prospective de plus grande envergure, afin de pouvoir harmoniser la prise en charge des patientes « AHF-OPK » et d'établir des recommandations pour la stimulation de ce profil très particulier de patiente.

Il serait également intéressant de pouvoir mieux analyser les femmes en AHF, avec un SOPK préexistant qui pourrait potentiellement se révéler en cours de stimulation, et qui nécessiteraient, peut-être, une adaptation de la stratégie d'induction de l'ovulation .

# ANNEXES

TABLEAU 1 : BIBLIOGRAPHIE

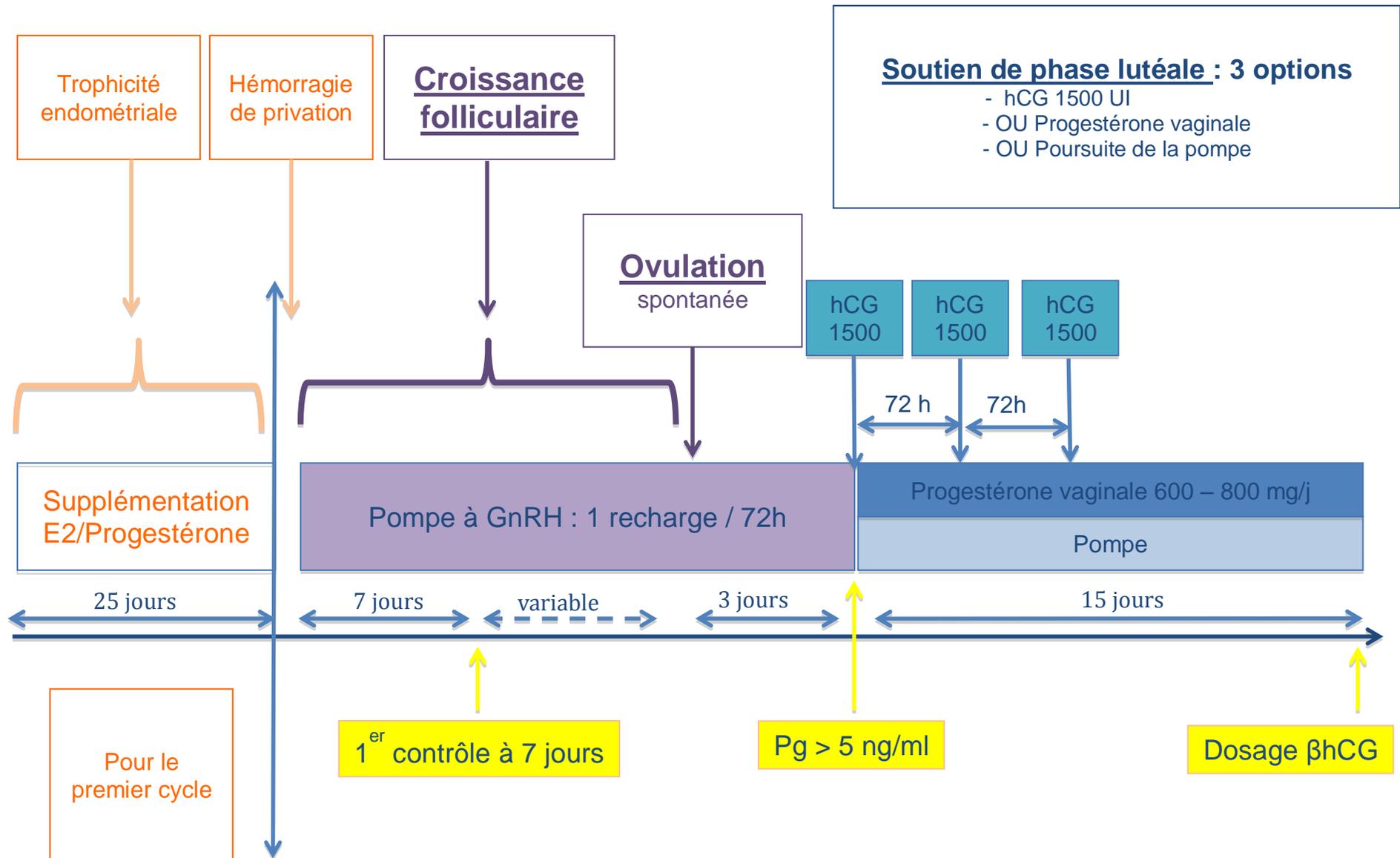
FIGURE 1 : CHRONOLOGIE D'UN TRAITEMENT PAR POMPE A GnRH  
Gronier et al. [47]

TABLEAU 7 : COUT POUR UN CYCLE INITIE

**TABLEAU 1 : BIBLIOGRAPHIE**

Références	Effectif	Traitement	Principaux résultats	Autres Résultats	Conclusion
Dubourdiu et al, 2013 [44]	AHF-OPK= 30 Etude prospective	15 = GnRH 15 = HMG	Taux de grossesses évolutives significativement supérieur pour la pompe à GnRH: 46,7% vs 0% Durée de stimulation, Taux d'annulation, d'hyper réponse et d'ovulation (mono ou bifolliculaire) : similaires dans les deux groupes	Etude sur un seul et premier cycle de stimulation LH basales élevées = 5 UI/L	AHF-OPK = Réponse ovarienne identique sous les 2 traitements. Meilleurs taux de grossesses sous pompe à GnRH.
Reyss et al, 2003 [36]	AHF multifolliculaire = 1 Etude de cas	GnRH	Révélation d'un SOPK ( LH et échographie) en cours de pompe à GnRH: pas d'ovulation	HMG : step up 75/112,5 : réponse multifolliculaire : annulation HMG 75/92,75 : ovulation HMG 75/92,75 : grossesse gémellaire	Révélation d'un SOPK sous pompe à GnRH.
Mattle et al, 2008 [37]	AHF = 120 Etude rétrospective	GnRH	Révélation de 6 SOPK (LH ,Testostérone, échographie, hirsutisme) . Réversible après arrêt traitement	1 <sup>er</sup> cycle : 100% d'ovulation. 2 <sup>eme</sup> cycle : 16,7% d'ovulation.	Révélation de 6 SOPK/120 AHF sous pompe à GnRH.
Schatcher et al, 1996 [39]	HGHG = 10 (17 cycles) HGHG-OPK = 11 (22 cycles)	GnRH	HGHG : Meilleurs taux d'ovulation et de grossesses par cycles ovulatoires mais non significatif. HGHG-OPK : augmentation significativement plus importante d'E2 et de LH en phase folliculaire tardive HGHG-OPK : Recrutement folliculaire significativement plus important (4 versus 1)	HGHG primaire ou secondaire, fonctionnel ou organique. Patientes comparables à l'inclusion, sauf volume ovarien.	HGHG-OPK sous pompe = Hyper réponse ovarienne comparable aux SOPK. Taux d'ovulation et de grossesses similaires aux HGHG.
Rosmanith et al, 1989 [38]	AHF = 7 (13 cycles) SOPK = 4 (9 cycles) Etude prospective	GnRH	AHF : 62% ovulation, 5 grossesses. OPK : 0% ovulation	Etude du profil de la LH au cours de stimulation (amplitude, intervalle de sécrétion, concentration) AHF : test progestérone + OPK : confirmé sur biopsies ovariennes.	Pompe à GnRH = Efficace chez patientes en AHF mais pas SOPK.
Filicori et al, 1988 [40]	SOPK = 6 Etude prospective	GnRH = 6 cycles Analogue de GnRH + GnRH = 9 cycles = HGHG-OPK iatrogène	Ovulation : 5/6 (SOPK) versus 9/9 (HGHG-OPK) Grossesses : 1/6 (SOPK) versus 4/9 (HGHG-OPK) Même durée de stimulation, même nombre de follicules ≥ 11mm ( ≈ 1,5)	HGHG-OPK sous pompe à GnRH = Phase folliculaire (régression du taux d'androgènes, LH, FSH) et phase lutéale (taux de progestérone) de meilleure qualité.	HGHG-OPK sous pompe = Même réponse ovarienne que SOPK, mais meilleurs taux d'ovulation et de grossesses.
Adams et al, 1985 [41]	AHF-OMF = 8 OPK = 22 Etude rétrospective	GnRH	AHF-OMF = Meilleurs taux d'ovulation (85% vs 40%), Meilleurs taux de grossesses par cycle initié, par patiente Meilleurs taux de grossesses par cycle ovulatoire mais NS Pas de sur risque de grossesse multiple pour SOPK, même si plus de follicules recrutés. Plus de fausses couches dans le groupe SOPK (33,3% vs 54,5%)	OMF= Ovaire Multifolliculaire = au moins 6 microfollicules de 6 à 10mm, stroma normal. OPK = au moins 10 microfollicules répartis en périphérie de l'ovaire avec un stroma dense.	AHF-OMF sous pompe = Meilleure réponse ovarienne Meilleurs taux de grossesses que pour OPK.
Shoham et al, 1992 [43]	HGHG-OPK = 10 (31cycles) HGHG = 10 (27 cycles) SOPK = 13 (32 cycles)	Gonadotrophines HGHG +/- OPK → HMG SOPK → FSH urinaire	Durée de traitement significativement différentes : HGHG-OPK (19) > SOPK > HGHG (17,7) Réponse multifolliculaire (≥14mm) pour HGHG-OPK et SOPK (3 vs 1 pour HGHG) E2 significativement plus important pour SOPK> HGHG-OPK> HGHG Epaisseur endométriale plus importante pour SOPK > HGHG-OPK (NS) > HGHG Taux d'annulation similaire pour SOPK et HGHG-OPK (≈ 20%) Taux de grossesses non différent pour SOPK et HGHG-OPK (≈20%)	Critère d'inclusion : HGHG (Antécédent d'échec de développement pubertaire spontané) exclusion des AHF	HGHG-OPK sous gonadotrophines = Résultats semblables à SOPK.
Wang et al, 2008 [42]	AHF-OPK = 6 témoins = 20 SOPK = 10 Etude rétrospective	FSH 150 UI	Même nombre de follicules dominants pour SOPK et AHF-OPK et témoins (médiane = 3) Plus de follicules intermédiaires pour le groupe SOPK (5 versus 2) mais non significatif. Augmentation significative des androgènes pour les groupes SOPK et AHF-OPK.		AHF-OPK sous gonadotrophines = recrutement folliculaire similaire que SOPK et témoins. Elévation des androgènes circulants, comme SOPK.

**FIGURE 1 : CHRONOLOGIE D'UN TRAITEMENT PAR POMPE A GnRH , d'après Gronier et al. [47]**



**TABLEAU 7 : COUT POUR UN CYCLE INITIE**

Type de traitement	Durée moyenne	Dose moyenne	Coût de la Stimulation	Coût du Déclenchement	Total
Pompe à GnRH : <b>Lutrelaf®</b>	11 jours	10,55 µg/pulse	410,8€ / 3 jours Soit 4 boites	-	1643,2€
HMG urinaire : <b>Menopur®</b>	18 jours	69,18 UI	110,56€/ 5 ampoules de 75UI Soit 4 boites = 442,24€	Ovitrelle® = 31,67€	473,91€
FSH + LH recombinate = <b>Pergoveris®</b>	18 jours	69,18 UI	836,9€ / 10 ampoules Soit 2 boites = 1673,8€	Ovitrelle® = 31,67€	1705,47€
FSH et LH recombinate = <b>Gonal® / Puregon®</b> ET <b>Luvéris®</b>	18 jours	69,18 UI ET 0,83 UI	<u>FSH recombinate :</u> 115,45€ / stylo de 300 Soit 4 stylos = 461,8€ ET <u>LH recombinate :</u> 163,51€ / 3 ampoules Soit 6 boites =981,06€	Ovitrelle® = 31,67€	1444,53€

Injection hCG 1500 UI = 5,68€ les 3 injections

Progestérone micronisée = 13,09€ la boite de 45 comprimés

## BIBLIOGRAPHIE

1. Santoro, N., *Update in hyper- and hypogonadotropic amenorrhea*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(11): p. 3281-8.
2. Couzinet, B., et al., *Functional hypothalamic amenorrhoea: a partial and reversible gonadotrophin deficiency of nutritional origin*. Clin Endocrinol (Oxf), 1999. **50**(2): p. 229-35.
3. Fourman, L.T. and P.K. Fazeli, *Neuroendocrine causes of amenorrhea-an update*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(3): p. 812-24.
4. Afssaps, *Recommandation de bonne pratique : Les médicaments inducteurs de l'ovulation*. . Gynecol Obstet Fertil, 2004. **32**(9): p. 829-33.
5. Christin-Maitre, S., M. de Crecy, and G.F.d.p.a. GnRH, *Grossesses obtenues par administration pulsatile de GnRH : résultats d'une large étude rétrospective multicentrique*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2007. **36**(1): p. 8-12.
6. Warren, M.P., et al., *Functional hypothalamic amenorrhea: hypoleptinemia and disordered eating*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(3): p. 873-7.
7. Tolle, V., et al., *Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(1): p. 109-16.
8. Wojcik-Gladysz, A. and J. Polkowska, *Neuropeptide Y--a neuromodulatory link between nutrition and reproduction at the central nervous system level*. Reprod Biol, 2006. **6 Suppl 2**: p. 21-8.
9. De Souza, M.J., et al., *Fasting ghrelin levels in physically active women: relationship with menstrual disturbances and metabolic hormones*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(7): p. 3536-42.
10. Brundu, B., et al., *Increased cortisol in the cerebrospinal fluid of women with functional hypothalamic amenorrhea*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(4): p. 1561-5.
11. Castellano, J.M., et al., *Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition*. Endocrinology, 2005. **146**(9): p. 3917-25.
12. Navarro, V.M., et al., *Effects of KiSS-1 peptide, the natural ligand of GPR54, on follicle-stimulating hormone secretion in the rat*. Endocrinology, 2005. **146**(4): p. 1689-97.

13. Navarro, V.M., et al., *Characterization of the potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide, the natural ligand of GPR54*. *Endocrinology*, 2005. **146**(1): p. 156-63.
14. Caronia, L.M., et al., *A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(3): p. 215-25.
15. Mais, V., et al., *Adjusting the dose to the individual response of the patient during the induction of ovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone*. *Fertil Steril*, 1991. **55**(1): p. 80-5.
16. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group., *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. *Hum Reprod*, 2004. **19**(1): p. 41-7.
17. Norman, R.J., et al., *Polycystic ovary syndrome*. *Lancet*, 2007. **370**(9588): p. 685-97.
18. Balen, A.H., et al., *Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions*. *Hum Reprod Update*, 2003. **9**(6): p. 505-14.
19. Dewailly, D., et al., *Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries*. *Hum Reprod*, 2011. **26**(11): p. 3123-9.
20. Dewailly, D., et al., *The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women*. *Hum Reprod Update*, 2014. **20**(3): p. 370-85.
21. Fanchin, R., et al., *Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3*. *Hum Reprod*, 2003. **18**(2): p. 323-7.
22. Jeppesen, J.V., et al., *Which follicles make the most anti-Mullerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection*. *Mol Hum Reprod*, 2013. **19**(8): p. 519-27.
23. van Rooij, I.A., et al., *Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve*. *Hum Reprod*, 2002. **17**(12): p. 3065-71.
24. Homburg, R., *Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review*. *Hum Reprod*, 2005. **20**(8): p. 2043-51.
25. Homburg, R., T. Levy, and Z. Ben-Rafael, *A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome*. *Fertil Steril*, 1995. **63**(4): p. 729-33.
26. Balasch, J., et al., *Follicular development and hormone concentrations following recombinant FSH administration for anovulation associated with polycystic*

- ovarian syndrome: prospective, randomized comparison between low-dose step-up and modified step-down regimens.* Hum Reprod, 2001. **16**(4): p. 652-6.
27. Homburg, R., *Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome.* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004. **18**(5): p. 773-88.
  28. Christin-Maitre, S., J.N. Hugues, and F.S.H.S.G. Recombinant, *A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome.* Hum Reprod, 2003. **18**(8): p. 1626-31.
  29. Burger, C.W., et al., *Ovulation induction with pulsatile luteinizing releasing hormone in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary-like disease: clinical results.* Fertil Steril, 1986. **46**(6): p. 1045-54.
  30. Eshel, A., et al., *Pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone therapy in women with polycystic ovary syndrome.* Fertil Steril, 1988. **49**(6): p. 956-60.
  31. Corenthal, L., et al., *Benefits of continuous physiological pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in women with polycystic ovarian syndrome.* Fertil Steril, 1994. **61**(6): p. 1027-33.
  32. Bayram, N., M. van Wely, and F. van der Veen, *Pulsatile gonadotrophin releasing hormone for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome.* Cochrane Database Syst Rev, 2004(1): p. CD000412.
  33. Robin, G., et al., *Polycystic Ovary-Like Abnormalities (PCO-L) in women with functional hypothalamic amenorrhea.* J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(11): p. 4236-43.
  34. Sum, M. and M.P. Warren, *Hypothalamic amenorrhea in young women with underlying polycystic ovary syndrome.* Fertil Steril, 2009. **92**(6): p. 2106-8.
  35. Johnstone, E.B., et al., *The polycystic ovary post-rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(11): p. 4965-72.
  36. Reyss, A.C., et al., *Révélation d'un syndrome des ovaires polymicrokystiques après un mois de traitement par GnRH pulsatile chez une patiente présentant une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle.* Gynecol Obstet Fertil, 2003. **31**(12): p. 1039-42.
  37. Mattle, V., et al., *Polycystic ovarian disease unmasked by pulsatile GnRH therapy in a subgroup of women with hypothalamic amenorrhea.* Fertil Steril, 2008. **89**(2): p. 404-9.
  38. Rossmannith, W.G., et al., *Endocrine dynamics during pulsatile GnRH administration in patients with hypothalamic amenorrhea and polycystic ovarian disease.* Gynecol Endocrinol, 1989. **3**(1): p. 21-34.

39. Schachter, M., et al., *Hypogonadotropic patients with ultrasonographically detected polycystic ovaries: endocrine response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone*. *Gynecol Endocrinol*, 1996. **10**(5): p. 327-35.
40. Filicori, M., et al., *Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog suppression renders polycystic ovarian disease patients more susceptible to ovulation induction with pulsatile GnRH*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988. **66**(2): p. 327-33.
41. Adams, J., et al., *Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone*. *Lancet*, 1985. **2**(8469-70): p. 1375-9.
42. Wang, J.G. and R.A. Lobo, *The complex relationship between hypothalamic amenorrhea and polycystic ovary syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. **93**(4): p. 1394-7.
43. Shoham, Z., et al., *Polycystic ovaries in patients with hypogonadotropic hypogonadism: similarity of ovarian response to gonadotropin stimulation in patients with polycystic ovarian syndrome*. *Fertil Steril*, 1992. **58**(1): p. 37-45.
44. Dubourdieu, S., et al., *Prospective, randomized comparison between pulsatile GnRH therapy and combined gonadotropin (FSH+LH) treatment for ovulation induction in women with hypothalamic amenorrhea and underlying polycystic ovary syndrome*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013. **168**(1): p. 45-8.
45. Dewailly, D., et al., *Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. **91**(10): p. 3922-7.
46. Dewailly, D., et al., *Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Mullerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. **95**(9): p. 4399-405.
47. Gronier, H., et al., *Induction de l'ovulation par administration pulsatile de GnRH en 2014 : revue de la littérature et synthèse des pratiques courantes*. *Gynecol Obstet Fertil*, 2014. **42**(10): p. 732-40.
48. Gilling-Smith, C., et al., *Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. **79**(4): p. 1158-65.
49. Chappel, S.C. and C. Howles, *Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process*. *Hum Reprod*, 1991. **6**(9): p. 1206-12.
50. Regan, L., E.J. Owen, and H.S. Jacobs, *Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage*. *Lancet*, 1990. **336**(8724): p. 1141-4.
51. Thessaloniki, E.A.-S.P.C.W.G., *Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome*. *Hum Reprod*, 2008. **23**(3): p. 462-77.

52. Catteau-Jonard, S., et al., *Polycystic ovaries at ultrasound: normal variant or silent polycystic ovary syndrome?* *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012. **40**(2): p. 223-9.
53. Duijkers, I.J. and C. Klipping, *Polycystic ovaries, as defined by the 2003 Rotterdam consensus criteria, are found to be very common in young healthy women.* *Gynecol Endocrinol*, 2010. **26**(3): p. 152-60.
54. Kristensen, S.L., et al., *A very large proportion of young Danish women have polycystic ovaries: is a revision of the Rotterdam criteria needed?* *Hum Reprod*, 2010. **25**(12): p. 3117-22.
55. Catteau-Jonard, S. and D. Dewailly, *Pathophysiology of polycystic ovary syndrome: the role of hyperandrogenism.* *Front Horm Res*, 2013. **40**: p. 22-7.
56. Gompel, A. and P. Mauvais-Jarvis, *Induction of ovulation with pulsatile GnRH in hypothalamic amenorrhoea.* *Hum Reprod*, 1988. **3**(4): p. 473-7.

**AUTEUR :** Agathe Dumont

**Date de Soutenance :** 24 avril 2015

**Titre de la Thèse :** Stratégie d'induction d'ovulation pour les patientes en aménorrhée hypothalamique fonctionnelle avec ovaires polykystiques échographiques : Pompe à GnRH ou gonadotrophines ?

**Thèse - Médecine - Lille 2015**

**Cadre de classement :** Médecine de la reproduction

**DES + spécialité :** Gynécologie Médicale

**Mots-clés :** Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle, ovaires polykystiques, pompe à GnRH, gonadotrophines, induction d'ovulation.

### Résumé

**Stratégie d'induction d'ovulation pour les patientes en aménorrhée hypothalamique fonctionnelle avec ovaires polykystiques échographiques : Pompe à GnRH ou gonadotrophines ?**

**Contexte :** L'efficacité des traitements inducteurs de l'ovulation, chez les patientes en aménorrhée hypothalamique fonctionnelle avec ovaires polykystiques échographiques (« AHF-OPK ») a été peu étudiée dans la littérature, et les résultats restent contradictoires. En dehors de la nécessité absolue d'un soutien de phase lutéale, aucune recommandation n'a été établie pour la stimulation de ce profil de patiente. Le but de cette étude est de comparer les traitements d'induction de l'ovulation chez les patientes « AHF-OPK », à savoir pompe à GnRH versus gonadotrophines, et de déterminer si un traitement semble supérieur à l'autre.

**Méthode :** Analyse rétrospective, de août 2002 à octobre 2014, regroupant 55 patientes diagnostiquées « AHF-OPK ». Etude comparative de 38 patientes (93 cycles) traitées par pompe à GnRH et de 17 patientes (53 cycles) stimulées par gonadotrophines (HMG ou association de FSH et LH recombinantes).

**Résultats :** Les deux groupes sont comparables à l'inclusion et sont principalement définis par une LH et un E2 bas, un IMC faible, un compte des follicules antraux et un taux d'AMH élevés. Les taux d'ovulation sont significativement plus élevés dans le groupe « pompe à GnRH » (78.5% vs 56.6%,  $p=0.005$ ), et la durée de stimulation y est significativement moins longue (11 jours [7.6-22.7] vs 18 jours [12-33],  $p<0,001$ ). Les taux d'annulation pour réponses excessives sont significativement plus importants dans le groupe « gonadotrophines » (14% vs 34%,  $p<0.005$ ). Les taux de grossesses évolutives sont significativement plus importants dans le groupe « pompe à GnRH » que ce soit par cycle initié (26.9% vs 7.6%,  $p=0,005$ ) ou par patiente (65,8% vs 23,5%,  $p=0.007$ ). Il n'y a pas de différence significative en termes de fausses couches, grossesses multiples ou grossesses biochimiques.

**Conclusion :** Lors de l'induction simple d'ovulation des femmes « AHF-OPK », l'utilisation de la pompe à GnRH permettrait de meilleures conditions de stimulation ovarienne et des taux de grossesses plus importants, par rapport aux gonadotrophines.

### Composition du Jury

**Président :** Monsieur le Professeur Didier Dewailly

**Assesseurs :** Madame le Professeur Sophie Christin-Maître

Madame le Docteur Sophie Catteau-Jonard

Madame le Docteur Patricia Thomas-Desrousseaux

Madame le Docteur Pauline Plouvier

**Directeur:** Monsieur le Docteur Geoffroy Robin

